

β 1-SELEKTIVE/NICHTSELEKTIVE β -REZEPTORENBLOCKADE

DIE WIRKUNG AUF DIE FUNKTION
DES ISCHÄMISCHEN MYOKARDS

Willibald Maier

Duss
München
1984

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum München
Direktor: Prof. Dr. F. Sebening

**β₁-SELEKTIVE/NICHTSELEKTIVE β-REZEPTORENBLOCKADE:
DIE WIRKUNG AUF DIE FUNKTION DES ISCHÄMISCHEN MYOKARDS**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Willibald Maier
aus Straubing

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. S. Hagl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Kliner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinem Vater

Dr. jur. Willibald Maier

1914 - 1981

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODIK	5
2.1.	Grundzüge der Physiologie adrenerger Rezeptoren und pharmakologische Charakterisierung der unter- suchten β -Rezeptorenblocker	5
2.1.1.	Die physiologischen sympathiko-adrenergen Agonisten	5
2.1.2.	Adrenerge Rezeptoren als Wirkort von Rezeptorenblockern	6
2.1.3.	Allgemeine Pharmakologie β -adrenerger Rezeptorenblocker	10
2.1.4.	Spezielle Pharmakologie von PROPRANOLOL und METOPROLOL	11
2.1.4.1.	PROPRANOLOL	11
2.1.4.2.	METOPROLOL	12
2.2.	Anästhesie und allgemeine Präparationstechnik	14
2.3.	Meßtechnik	16
2.3.1.	Globale Funktionsparameter	16
2.3.2.	Meßtechnik zur Bestimmung der regionalen Myokardfunktion	18
2.3.2.1.	Prinzip der angewandten Ultraschallmeßtechnik	18
2.3.2.2.	Technik der Ultraschallaufzeitmessung im Myokard	19
2.3.2.3.	Meßelektronik	22
2.3.2.4.	Praktische Anwendung der Methode: Implantation der Kristalle	24
2.4.	Allgemeiner Versuchsablauf	25
2.4.1.	Bestimmung der Kontraktionsvektoren und kritische Steno- sierung der LAD	25
2.4.2.	Experimentelles Protokoll	27
2.5.	Registrierung und Auswertung	29

3.	ERGEBNISSE	31
3.1.	Grundformen der Funktionsmuster normaler und ischämischer Myokardsegmente während des Kontraktionszyklus des linken Ventrikels	31
3.1.1.	Physiologisches Kontraktionsverhalten definierter Myokardsegmente	31
3.1.2.	Allgemeine Veränderungen des Funktionsmusters definierter Myokardsegmente unter den Bedingungen einer regionalen Unterperfusion	36
3.2.	Globale und regionale Myokardfunktion vor und nach kritischer Stenosierung der LAD in beiden Untersuchungsgruppen	41
3.3.	Originalbeispiele zur Wirkung von METOPROLOL und PROPRANOLOL auf die Funktion des ischämischen Myokards	43
3.4.	β 1-selektive/nichtselektive β -Rezeptorenblockade: die Wirkung von METOPROLOL und PROPRANOLOL auf die globale und regionale Myokardfunktion nach kritischer Stenosierung der LAD	48
3.4.1.	Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVedP)	48
3.4.2.	Druck im linken Ventrikel (LVP)	50
3.4.3.	Maximale Druckanstiegs- und Relaxationsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dP/dt_{max} und dP/dt_{min})	52
3.4.4.	Mittlerer Aortendruck (AoPm) und koronarer Perfusionsdruck (CPP)	54
3.4.5.	Herzfrequenz (HF)	56
3.4.6.	Schlagvolumen (SV) und Herzzeitvolumen (HZV)	58
3.4.6.1.	Schlagvolumen	58
3.4.6.2.	Herzzeitvolumen	58
3.4.7.	Blutfluß im Ramus interventrikularis anterior (LAD) der linken Koronararterie	60
3.4.8.	Zentralvenöser Druck (ZVP)	62

3.4.9.	Schlagarbeit (SW) und Minutenarbeit (MW)	63
3.4.10.	Regionale Myokardfunktion	65
3.4.10.1.	Kontraktionsamplitude und definierte Längen des ischämischen Myokardsegments (ΔL_{1ej} , EDL_1 , ESL_1)	65
3.4.10.2.	Kontraktionsamplitude und definierte Längen des mar- ginalen Segments der METOPROLOL-Gruppe (ΔL_{2ej} , EDL_2 , ESL_2)	67
3.4.10.3.	Kontraktionsamplitude und definierte Längen des Kontroll- segments (ΔL_{3ej} , EDL_3 , ESL_3)	69
4.	DISKUSSION	72
4.1.	Wertung der Methodik	72
4.1.1.	Tiermaterial, Versuchsablauf und Narkose	72
4.1.2.	Meßtechnik zur Erfassung der globalen Kreislauffunktion	73
4.1.3.	Messung des regionalen Kontraktionsverhaltens mit dem Ultraschall-Laufzeitverfahren	74
4.2.	Der Funktionszustand des Myokards	77
4.2.1.	Die Determinanten der globalen Myokardfunktion und ihre Bedeutung für die myokardiale Energiebilanz	77
4.2.2.	Wertigkeit der gemessenen Parameter	78
4.2.3.	Sympathiko-adrenerge Regulation	80
4.3.1.	Determinanten des Koronarflusses	81
4.3.2.	Sympathiko-adrenerge Regulation des Koronarflusses	83
4.3.3.	Kritische Koronarstenose	85
4.4.	Diskussion der Ergebnisse	88
5.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	107
6.	ZUSAMMENFASSUNG	108
7.	TABELLEN	111
8.	ABKÜRZUNGEN	120

9.	LITERATUR	121
10.	LEBENS LAUF	149

1.

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die koronare Herzerkrankung nimmt mit ihren verschiedenen klinischen Erscheinungsformen in den Mortalitätsstatistiken der wesentlichen Zivilisation breiten Raum ein (154). Ihrer Symptomatik, die von der stabilen, nur bei einem bestimmten Grad der Belastung auftretenden Angina pectoris über die instabile Angina pectoris, die auch in Ruhe Beschwerden verursacht, bis zum Dauerschmerz der akuten Phase des Myokardinfarkts sich zuspitzt und die auf jeder Stufe durch konkomitierende Störungen der Reizleitung und der Pumpfunktion kompliziert werden kann, liegt ein einheitliches pathophysiologisches Prinzip zugrunde. Die solitären oder multiplen Stenosen epikardialer Koronargefäße, welche das pathologisch-anatomische Substrat der koronaren Herzkrankheit arteriosklerotischer Genese darstellen, bewirken einen Abfall des Perfusionsdrucks in den abhängigen Myokardbezirken, der zunächst innerhalb eines weiten Bereichs durch autoregulatorische Vasodilatation kompensiert werden kann. Wenn eine Anpassung des Blutflusses an einen erhöhten Bedarf auf Grund maximaler Vasodilatation (Ausschöpfung der Koronarreserve) nicht mehr erfolgen kann, ist ein kritischer Stenosegrad erreicht (49); von diesem Punkt an beginnt auch der Ruhefluß bei weiterer Lumeneinschränkung abzunehmen. Konsekutiv entwickelt das zugehörige Myokardareal eine regionale Hypo- bzw. Dyskinesie. Zusammenfassend besteht eine Bilanzstörung unterschiedlichen Schweregrades zwischen dem Sauerstoff- und Energiebedarf und einem limitierten Angebot. Unter diesen Bedingungen zielt jede Therapie auf eine Verbesserung dieser Bilanz, die sowohl auf Seiten der Determinanten des Angebots wie des Verbrauchs ansetzen kann.

Auf der Angebotsseite wird distal einer kritischen Koronarstenose der Koronarfluß im wesentlichen vom Perfusionsdruck und der myokardialen Komponente des Koronarwiderstandes bestimmt, während die Bedeutung der vaskulären Komponente des Koronarwiderstandes hierbei für das Endokard und das Epikard unterschiedlich bewertet wird (46, 48). Den Bedarf determinieren der Funktionszustand des Myokards und somit im einzelnen die

intramyokardiale Spannung, die Herzfrequenz, der kontraktile Zustand und das "afterload" (21). Zwischen den Größen von Angebot und Bedarf bestehen über die frequenzabhängige Dauer der diastolischen Koronarperfusion, die Wandspannung und das "afterload" vielfältige Interrelationen.

Diese Determinanten von Angebot und Verbrauch werden durch das sympathiko-adrenerge Nervensystem reguliert. Insbesondere bei Vorliegen einer kritischen Perfusionseinschränkung infolge einer koronaren Herzkrankung kann die positiv chronotrope und inotrope Katecholaminwirkung durch eine weitere Erhöhung des myokardialen Leistungsniveaus, der keine adäquate Zunahme des Angebots gegenübersteht, die resultierende Bilanz soweit verschlechtern, daß entsprechend dem Grad der Minderdurchblutung klinisch ein Angina pectoris-Anfall entsteht, ein Präinfarktsyndrom in einen Infarkt übergeht oder ein bestehender Infarkt sich vergrößert.

Durch die Möglichkeit der gezielten Einflußnahme auf die sympathiko-adrenerge Modulation des Herz-Kreislaufsystems mittels spezifischer Agonisten und Antagonisten eröffnete sich innerhalb der letzten Jahrzehnte eine neue Dimension in der Pharmakotherapie ischämischer Herzkrankheiten. Auf der Grundlage der experimentell gestützten Hypothesen von Ahlquist (6) und deren späterer Ergänzung durch Lands (78) wurde die Gruppe der β -adrenergen Rezeptorenblocker entwickelt. Differenten pharmakologische Eigenschaften der einzelnen Substanzen, insbesondere die Rezeptorenspezifität, d.h. die relative Affinität zu β_1 und/oder β_2 -Rezeptoren, das Vorhandensein oder Fehlen einer agonistischen, sympathomimetischen Restaktivität (ISA) sowie eine mögliche membranstabilisierende Wirkung (MSA) haben zu einer weiteren Unterteilung der Substanzgruppe geführt und die Frage nach der differentialtherapeutischen Bedeutung dieser Charakteristika aufgeworfen. Mittlerweile gehören die β -Rezeptorenantagonisten neben den Nitraten zu den unbestrittenen Basistherapeutika der koronaren Herzerkrankung. Über ihre Wirksamkeit bei Angina pectoris wird seit Einführung des ersten β -Blockers (PRONETHALOL) in einer Vielzahl klinischer Studien berichtet (Übersicht in 115). Neuere Untersuchungen lassen eine Verringerung der

plötzlichen Herztodesfälle und kardialen Komplikationen nach Myokardinfarkt durch verschiedene β -Blocker erkennen, und zwar sowohl bei kontrollierter Anwendung von der Akutphase an über drei Monate hinweg (65) wie auch in der Sekundärprophylaxe über einen längeren Zeitraum (134).

Definitionsgemäß ist durch die Blockade der β -adrenergen Katecholamineffekte eine Verminderung der Chronotropie und Inotropie zu erwarten, wodurch wesentliche Bedarfsgrößen in der oben aufgestellten Bilanz reduziert werden. Allerdings kann unter Umständen die verminderte Kontraktilität auch zu einer Erhöhung der Wandspannung und damit zur Zunahme einer Verbrauchsgröße führen. Auf der Angebotsseite stehen einer Verlängerung der diastolischen Koronarperfusionszeit eine mögliche Senkung des koronaren Perfusionsdrucks und bei Zunahme der Wandspannung eine Erhöhung der myokardialen Komponente des Koronarwiderstandes gegenüber. Welche Änderungen sich aus der β -Rezeptorenblockade für die vaskuläre Komponente des Koronarwiderstandes ergeben, ist für die β_1 -selektiven und die nichtselektiven β -Blocker differenziert zu betrachten. Einmal wird diskutiert, daß bei Blockade der dilatatorischen β_2 -Rezeptoren der Koronargefäße durch nichtselektive β -Blocker vom Typ des PROPRANOLOL infolge des bei Ischämie gesteigerten neuralen und humoralen Sympathikotonus eine verstärkte Aktivität konstriktorischer Alpha-Rezeptoren ausgelöst wird (89), was zu einer Verringerung des Blutangebots führen müßte. β -Blocker ohne oder mit nur geringer Affinität zu β_2 -Rezeptoren würden demnach Vorteile auf der Angebotsseite der myokardialen Energiebilanz bieten. Eine andere Hypothese besagt, daß gerade die Blockade der dilatatorischen β_2 -Rezeptoren in den großen, unter Umständen noch partiell der Vasoregulation unterworfenen subepikardialen Gefäßen die Perfusion der ischämischen subendokardialen Myokardbezirke begünstigen könnte (112).

Der aktuelle Funktionszustand des Myokards ist die Resultante aller auf die myokardiale Energiebilanz einwirkenden Mechanismen. Sowohl das Ausmaß der Ischämie wie auch der Erfolg therapeutischer Interventionen sind durch die Analyse der Funktion in umfassender Weise zu beurteilen, da von lokalen Stenosen verursachte regionale Änderungen der Sauerstoffbilanz in der regionalen Myokardfunktion unmittelbaren Ausdruck finden.

Dem klinischen Bild des Angina pectoris-Anfalls entspricht eine temporäre Ischämie distal kritischer Koronarstenosen, die eine lokale Kontraktionsasynergie verursacht (7). In Abhängigkeit von der Größe der betroffenen Myokardbezirke können dabei die globalen Funktionsparameter durch kompensatorische Mehrarbeit normal perfundierter Ventrikelanteile unauffällig bleiben. In tierexperimentellen Untersuchungen fand Hood (66), daß erst bei Ausfall von mehr als 25 % der linksventrikulären Muskelmasse signifikante Änderungen der Gesamtfunktion des Herzens zu beobachten sind. Klinische Untersuchungen von Klein (73) entsprechen diesen Ergebnissen.

Die durch β -Rezeptorenblocker verursachten differenzierten Effekte auf beiden Seiten der myokardialen Energiebilanz und die unzureichende Aussagekraft globaler Parameter bei örtlich begrenzten Perfusionseinschränkungen lassen eine an der regionalen Funktion orientierte Untersuchung der von diesen Pharmaka hervorgerufenen Wirkungen geboten erscheinen. Es war Ziel dieser Versuchsreihe, unter den definierten und stabilen Bedingungen des akuten Experiments der Frage nachzugehen, ob der klinisch vielfach dokumentierte antianginöse Effekt der β -Rezeptorenblockade in Änderungen sowohl der regionalen Funktion distal einer kritischen Koronarstenose wie der globalen Myokardfunktion ein experimentell meßbares Korrelat hat. Dazu bot sich als geeignetste Methode das Ultraschall-Laufzeitverfahren zur regionalen Kontraktionsanalyse (53, 54) in Verbindung mit der Bestimmung der globalen Funktionsparameter am narkotisierten, thorakotomierten Hund an. Aus der Gruppe der β -Rezeptorenblocker wurden zwei Vertreter ausgewählt, die sich hinsichtlich der pharmakologischen Charakteristika mit Ausnahme der Rezeptorenspezifität weitgehend gleichen: der β_1 -selektive Rezeptorenblocker METOPROLOL (ohne ISA, geringe MSA) und als Referenzsubstanz der klassischen β -Blocker PROPRANOLOL (ohne ISA, mit MSA).

2.

MATERIAL UND METHODIK

Vorbereitende Versuche sowie die Adaptation der Methodik an die vorliegende Fragestellung fanden im Zeitraum von Januar 1979 bis November 1979 statt.

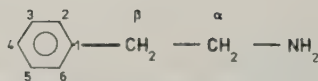
Die im folgenden referierten experimentellen Untersuchungen wurden von Dezember 1979 bis August 1980 an insgesamt 24 Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von $27,6 \pm 1,4$ kg vorgenommen.

2.1. Grundzüge der Physiologie adrenerger Rezeptoren und pharmakologische Charakterisierung der untersuchten β -Rezeptorenblocker.

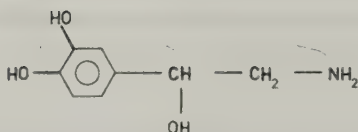
2.1.1. Die physiologischen sympathiko-adrenergen Agonisten

Die präganglionäre Erregungsübertragung des thorakolumbalen - sympathischen wie des kraniosakralen - parasympathischen - Teils des autonomen Nervensystems wird einheitlich durch Acetylcholin vermittelt, das auch die postganglionäre Überträgersubstanz des Parasympathikus und des weniger bedeutenden cholinergen Sympathikusanteils darstellt. Die postganglionären Transmitter des sympathiko-adrenergen Nervensystems sind die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin. Die Struktur des Noradrenalin besteht aus einem Phenyläthanolamin-Gerüst, das in Position 3 und 4 des Benzolrings und in 1-Konfiguration am asymmetrischen β -Kohlenstoffatom hydroxyliert ist. Adrenalin trägt am Stickstoffatom eine zusätzliche Methylgruppe (vgl. Abb. 1).

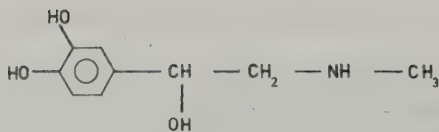
In den präsynaptischen Varikositäten wird ausschließlich Noradrenalin, in Nebennierenmark werden Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis 4 : 1 in Granula gespeichert und nach der Depolarisation durch Exocytose in den synaptischen Spalt bzw. den Extrazellulärraum freigesetzt. Sie treten dann in Wechselwirkung mit prä- und postganglionären Rezeptoren, wobei sowohl eine unterschiedliche Wirkung differenter Rezeptorentypen als auch ein unterschiedliches Verteilungsmuster dieser Rezeptorentypen in verschiedenen Organen festgestellt werden kann.



Phenyläthanolamin



Noradrenalin



Adrenalin

Abb. 1: Grundgerüst und Strukturformeln der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin.

2.1.2. Adrenerge Rezeptoren als Wirkort von Rezeptorenblockern

Zellrezeptoren sind nach aktuellem Verständnis überwiegend membranständige Makromoleküle, deren Aminosäurestruktur nach dem Schlüssel-Schloßprinzip mit hoher Affinität die Bindung von spezifischen Hormonen oder Pharmaka ermöglicht. Die Interaktion von Rezeptor und Agonist führt, evtl. über Konformationsänderungen des Bindungsproteins, zur Aktivierung in der Regel enzymatischer Folgereaktionen, an deren Ende die Reizantwort steht (vgl. 36).

Erste Ansätze für dieses Rezeptorenkonzept finden sich bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts bei Langley und Ehrlich, welche die Wirkung von Pharmaka mit suszeptiblen Strukturen an den Erfolgszellen in Zusammenhang brachten (vgl. 85). Etwa zur gleichen Zeit zog Dale aus seiner Beobachtung, daß Ergotalkaloide die vasokonstriktorische Wirkung von Adrenalin in eine vasodilatatorische verwandeln, den Schluß, daß "myoneurale Verbindungsstellen selbst zusammengesetzt sein könnten und sowohl motorische wie inhibitorische Elemente enthalten" (32).

Alquist (6) gelang 1948 die pharmakologische Differenzierung der adrenergen Rezeptoren in Alpha und β -Rezeptoren nach der Empfindlichkeit gegenüber spezifischen Agonisten. Lands (78) schlug 1967 auf Grund seiner Erkenntnis, daß einerseits zwischen den kardialen und lipolytischen sowie andererseits den gefäßrelaxierenden und den bronchodilatatorischen Wirkungen β -adrenerger Agonisten eine hohe Korrelation besteht, nicht aber gekreuzt zwischen diesen beiden Gruppen, eine weitere Unterteilung der β -Rezeptoren in β_1 - und β_2 -Rezeptoren vor. Diese zunächst nur operationalen Definitionen konnten erstmals 1974 durch den biochemischen Nachweis von β -Rezeptoren (79) und später auch der β -Rezeptorensubtypen (88, 94) als membranständige Makromoleküle verifiziert werden. Die Bindung ist spezifisch, reversibel und folgt einer Sättigungscharakteristik (10). Nachdem L.T. Williams und Lefkowitz 1976 (150) auch Alpha-Rezeptoren durch direkte Bindungsstudien identifiziert hatten, charakterisierten R.S. Williams und Lefkowitz 1978 myokardiale Alpha-Rezeptoren am Rattenherzen, deren physiologische Bedeutung allerdings weiterer Abklärung bedarf (151).

Alpha-Rezeptoren zeigen eine abnehmende Empfindlichkeit gegenüber den Agonisten in der Reihenfolge Adrenalin > Noradrenalin > Isoproterenol, β -Rezeptoren in der Reihenfolge Isoproterenol > Adrenalin > Noradrenalin (148). Abbildung 2 gibt in schematischer Weise einen Hinweis auf die Rezeptorenspezifität adrenerger Agonisten und die topische Verteilung der Rezeptorentypen im Herz-Kreislaufsystem.

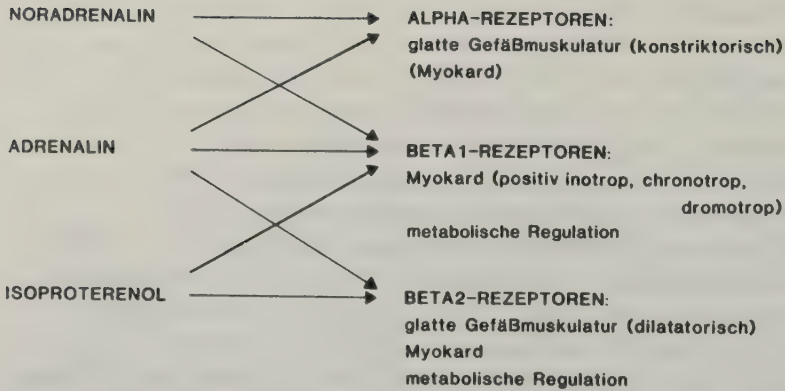


Abb. 2: Die Rezeptorenspezifität adrenerger Agonisten und die topische Verteilung der Rezeptorentypen.

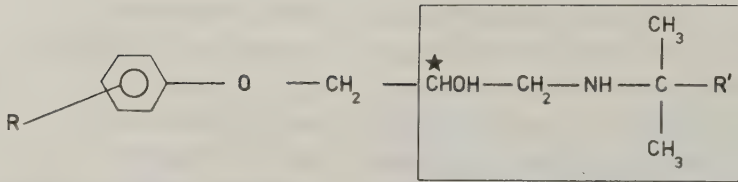
Hierzu ist zu ergänzen, daß es eine absolute Organspezifität der Rezeptorensubtypen nicht gibt, sondern lediglich ihr Verteilungsmuster unterschiedlich ist (110). Dies konnte in neueren direkten Bindungsstudien bestätigt werden, die ein β_1/β_2 -Verhältnis von ungefähr 85 : 15 % im Myokard und 5 : 95 % in der Lunge des Hundes ergaben (88).

Baker und Potter (10) errechneten eine approximative Zahl von bis zu 85.000 Rezeptoren pro Zelle für das linksventrikuläre Myokard des Hundes; weiterhin machen ihre Ergebnisse wahrscheinlich, daß die Mehrzahl der β -Rezeptoren nicht an Synapsen, sondern diffus an den Zellen lokalisiert ist und ihre quantitative Verteilung eine Zunahme der Rezeptorendichte in der Ordnung linker Vorhof - rechter Vorhof - rechter Ventrikel - interventrikuläres Septum - linker Ventrikel zeigt.

Burnam et al. (26) fanden darüberhinaus eine größere Rezeptorenzahl innerhalb des linken Ventrikels in den anterioren gegenüber den inferioren Bezirken.

Eine weitere Modifikation ergibt sich für die Impulsübertragung an der sympathiko-adrenergen Synapse, wo Noradrenalin via präsynaptische Alpha₂-Rezeptoren seine eigene Freisetzung hemmt und via präsynaptische β_2 -Rezeptoren steigert (22, 127, 155). Die funktionelle Bedeutung dieser durch in vivo und in vitro Untersuchungen belegten "feed-back" Mechanismen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt insbesondere für die präsynaptischen, β -Rezeptoren-vermittelten Effekte noch nicht endgültig bewertet werden (31).

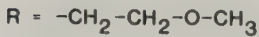
Durch die Erregung β -adrenerger Rezeptoren wird eine Aktivierung der membranständigen Adenylatcyclase bewirkt, die in der von Sutherland et al. 1958 beschriebenen Weise über die Abspaltung von zwei Phosphormolekülen den Umbau von Adenosintriphosphat (ATP) zu 3'-5'-Adenosinmonophosphat (Cyclo-AMP) katalysiert (130). Cyclo-AMP verkörpert den einheitlichen "second-messenger" verschiedener Hormonrezeptoren. Es aktiviert wiederum selbst Proteinkinasen, die ihrerseits bestimmte Enzyme durch Phosphorylierung in einen aktiven Zustand versetzen und eine Änderung von Ionenpermeabilitäten bewirken. Diese biochemische Endstrecke ist zum Beispiel für die katecholamininduzierte Lipolyse und Glykolyse im einzelnen bekannt (90). Die molekulare Reaktionssequenz der positiv inotropen Katecholaminwirkung ist noch nicht endgültig geklärt; es bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt auch unentschieden, ob das Nukleotid 3'-5'-Cyclo-AMP den ausschließlichen Vermittler dieser Effekte darstellt (129). Als Substrate der Proteinkinasen wurden sowohl Membranbestandteile des Sarkolems und des sarkoplasmatischen Retikulums nachgewiesen, deren Phosphorylierung einen gesteigerten Kalziumtransport über die Membranen und eine Beschleunigung der Relaxation sowie eine Zunahme der Kontraktilität zur Folge haben soll. In diesem Zusammenhang ist weiterhin noch offen, welche Bedeutung eine Phosphorylierung der myofibrillären Proteine hat (129). Die Affinität der Agonisten zum Rezeptor wird durch Guaninnucleotide negativ und durch divalente Kationen positiv moduliert, die Bindung der Antagonisten wird dadurch jedoch nicht beeinflusst (148).



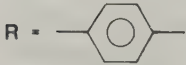
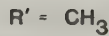
MODULIERTE AFFINITÄT
INTRINSISCHE AKTIVITÄT
MEMBRANWIRKUNG
B1/B2 SELEKTIVITÄT
PHARMAKOKINETIK

AFFINITÄT

★ STEREOSPEZIFITÄT



METOPROLOL



PROPRANOLOL



Abb. 3: Chemische Konstitution und pharmakologische Eigenschaften von β -Rezeptorenblockern (vgl. 110).

2.1.3. Allgemeine Pharmakologie β -adrenerger Rezeptorenblocker

Nahezu alle bislang entwickelten β -Rezeptorenblocker sind chemisch Derivate des synthetischen β -Sympathimetikums Isoprenalin. Durch das N-Isopropyl-Äthanolamin-Gerüst wird die prinzipielle Affinität zum Rezeptor hergestellt. Die Position der Hydroxylgruppe am asymmetrischen β -Kohlenstoffatom bestimmt die Stereospezifität, nur (-) Enantiomeren besitzen eine therapeutisch relevante β -blockierende Wirkung. Modifiziert nach Palm (110) zeigt Abbildung 3 die Zuordnung pharmakologischer Charakteristika von β -Rezeptorenblockern zur molekularen Struktur.

Der meist substituierte aromatische Rest moduliert die Affinität positiv oder negativ und bestimmt 1. eine gegebenenfalls vorhandene agonistische, β -sympathomimetische Restaktivität, 2. das Vorhandensein und die Stärke unspezifischer Membranwirkungen (vgl. 142, 63), 3. gegebenen-

falls die relative Selektivität für β_1 - oder β_2 -Rezeptoren, 4. die Pharmakokinetik der jeweiligen Substanz. Im besonderen scheint eine Beziehung zwischen der Para-Substitution des aromatischen Rings und der überwiegenden Affinität zu β_1 -Rezeptoren zu bestehen (143).

Die Affinität der Antagonisten zum Rezeptor ist außerordentlich hoch, ihre Dissoziationskonstanten wurden an Säugetierherzmembranen im nanomolaren Bereich bestimmt, wohingegen für die Agonisten eine um den Faktor 10^3 höhere Konzentration erforderlich ist, um eine Sättigung von 50 % zu erzielen (87).

2.1.4. Spezielle Pharmakologie von PROPRANOLOL und METOPROLOL

2.1.4.1. PROPRANOLOL

PROPRANOLOL ist nach wie vor die Referenzsubstanz aller β -Rezeptoren-blocker. Nachdem 1958 Powell und Slater (114) und Moran und Perkins (97) über β -Rezeptoren blockierende Eigenschaften des Dichlor-Analogen des Isoproterenol berichtet hatten, das klinisch jedoch nicht verwendbar war, wurde als erster therapeutisch eingesetzter β -Blocker das PRONETHALOL (16) entwickelt und wenig später von PROPRANOLOL abgelöst.

PROPRANOLOL wird als schwache Base zwecks besserer Wasserlöslichkeit pharmazeutisch in das Salz übergeführt, chemisch ist es als 1-Isopropyl-amino-3-(1-naphthyl-oxy)-propan-2-ol-hydrochlorid (s. Abb. 3) zu bezeichnen. Es handelt sich um eine stabile, farblose, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 163 bis 164°C^+ und einem Molekulargewicht von 295,8 (41). Sein Oktanol/Wasser Verteilungsquotient beträgt 5,39 bei pH 7,0 und liegt somit deutlich im lipophilen Bereich. Das Verteilungsvolumen beträgt 3,6 l/kg, die Plasmaproteinbindung 93 % (69).

Nach intravenöser Injektion wird die maximale Plasmakonzentration nahezu unmittelbar erreicht, die bei lipophilen Substanzen nach oraler Gabe ausgeprägte first-pass-Elimination durch die Leber spielt nach i.v. Applikation keine Rolle. Die effektive Halbwertszeit von PROPRANOLOL (i.v.)

⁺ DOCITON^R - Der Maßstab für die β -Blocker-Therapie, Rhein-Pharma

beträgt zwischen 4 - 6 Stunden ⁺, es wird überwiegend metabolisiert; einige der bis zu 18 verschiedenen beschriebenen Metaboliten besitzen noch eine β -blockierende Aktivität (99).

Hinsichtlich der typologischen Haupteigenschaften β -adrenerger Rezeptorenblocker (Rezeptorenspezifität, intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA), membranstabilisierende Aktivität (MSA), siehe 2.1.3.) weist PROPRANOLOL keine Selektivität für β_1 - oder β_2 -Rezeptoren und keine ISA auf, jedoch eine deutliche membranstabilisierende Aktivität (142) bei Blutspiegeln, die übliche therapeutische Dosen etwa 100fach übertreffen. Ob letzterem Effekt eine praktische Bedeutung zukommt, ist endgültig noch nicht geklärt; es besteht jedoch eine Korrelation zwischen der Lipophilie der einzelnen Substanzen und der von ihnen ausgeübten membranstabilisierenden Aktivität (63).

2.1.4.2. METOPROLOL

Die Entwicklung des METOPROLOL geht auf Versuche der Laboratorien von AB Hässle während der 60er Jahre zurück, durch Synthese neuer Pharmaka die Risiken der bis dahin bekannten β -Rezeptorenblocker zu minimieren (108). Diese Projekte zielten zunächst auf eine Substanz, die aufgrund einer physiologischen Balance zwischen β -blockierenden und β -stimulierenden Eigenschaften in vermindertem Maße kardiodepressive und bronchialobstruktive Nebenwirkungen zur Folge haben sollte, woraus die Synthese des ALPRENOLOL resultierte. Im Laufe dieser Entwicklungsarbeit wurde man zunächst auf Derivate aufmerksam, welche die β_2 -Rezeptoren-vermittelte Vasodilatation in stärkerem Maße hemmten wie die kardiale Stimulation. Umgekehrt entdeckte man 1966, daß das Para-Analogue des ALPRENOLOL eine höhere Affinität zu den kardialen β -Rezeptoren im Vergleich zu den bronchialen und vaskulären Rezeptoren hatte. Aus dem daraufhin initiierten Syntheseprogramm entstammt das dann auch in die klinische Prüfung übernommene METOPROLOL.

METOPROLOL ist chemisch als ((+)-1-isopropylamino)-3-(p-2-methoxyethylphenoxy)-2-propanol (s. Abb. 3) zu klassifizieren. Es liegt als Dimetoprololtartrat vor, ein weißes Pulver mit dem Molekulargewicht 685

⁺ DOCITON^R - Der Maßstab für die β -Blocker-Therapie, Rhein-Pharma

und einem Schmelzpunkt bei 120°C^+ . Sein Oktanol/Wasser Verteilungskoeffizient beträgt 0,18 bei pH 7,0 und befindet sich somit im Vergleich zu PROPRANOLOL im hydrophilen Bereich, sein Verteilungsvolumen umfaßt 5,6 l/kg, die Plasmaproteinbindung liegt bei 12 % (69). Nach i.v. Applikation wird eine kardiale β -Blockade fast sofort erreicht. Die effektive Halbwertszeit beträgt beim Menschen 6,5 - 8 Stunden, beim Hund wurde eine effektive Halbwertszeit von 4 Stunden bestimmt (1). METOPROLOL wird weitgehend metabolisiert, einer der von Borg (18) nachgewiesenen 3 Hauptmetaboliten, ein hydroxiliertes METOPROLOL, besitzt noch eine verbleibende β -blockierende Aktivität.

Die Wirksamkeit von METOPROLOL hinsichtlich der Inhibition der kardiostimulatorischen Effekte von neuronal freigesetztem oder exogen zugeführtem Noradrenalin an anästhesierten Hunden entspricht der von PROPRANOLOL, die ED_{50} , d.h. die Dosis des Antagonisten, die erforderlich ist, um die Wirkung des Agonisten um 50 % zu reduzieren, beträgt 0,1 mg/kg KG für beide Pharmaka (3). Hingegen ist METOPROLOL nur ein sehr schwacher Inhibitor der dilatatorischen (β_2 -) Wirkung des Adrenalin an den Gefäßen, hier beträgt die ED_{50} für METOPROLOL 5 mg/kg KG im Vergleich zu 0,1 mg/kg KG für PROPRANOLOL. Dagegen wird die kardiostimulatorische Wirkung des Isoproterenol bei der anästhesierten Katze von METOPROLOL in etwas geringerem Umfang blockiert als von PROPRANOLOL, woraus die Autoren schließen, daß auch an der kardialen Antwort auf Katecholamine sowohl β_1 wie β_2 -Rezeptoren beteiligt sind (2, 3, 4).

⁺ Standardinformation für Krankenhausapotheker zum Fertigarzneimittel
BELOC^R

2.2. Anästhesie und allgemeine Präparationstechnik

Die Tiere wurden nach Prämedikation mit Atropinsulfat¹ (0,5 mg) einleitend mit Pentobarbital-Natrium² (20 mg/kg KG) narkotisiert, durch Gabe von Pancuroniumbromid³ (0,1 mg/kg KG) relaxiert und nach anschließender Intubation von einem Volumen-Zeit gesteuerten Respirator (Servoventilator 900)⁺¹ mit einem Sauerstoff/Lachgas Gemisch im Verhältnis 1 : 1 beatmet. Der vorgegebene endexpiratorische Druck betrug 7 cm H₂O.

Während der gesamten Versuchsdauer wurde zur Aufrechterhaltung der Analgesie Piritramid⁴ (0,5 - 1,0 mg/kg KG/h) durch einen Perfusor⁺² mit konstanter Geschwindigkeit infundiert. Entsprechend dem Abbau des Relaxans wurde Pancuroniumbromid mit einer stündlichen Erhaltungsdosis von 1 mg erneut appliziert.

Nach Präparation der Venae und Arteriae femorales, der linken Vena jugularis externa und der linken Arteria carotis communis wurden Infusionskatheter zur getrennten Zufuhr des Anästhetikums in die linke Vena jugularis externa und von Pharmaka, Elektrolytlösungen und Volumenersatzmitteln in die linke Vena femoralis gelegt.

Durch einen Blasenkatheter wurde die Urinausscheidung kontinuierlich gemessen. Unter Berücksichtigung präparativ bedingter Volumenverluste und der Perspiratio insensibilis wurde eine ausgeglichene Volumen- und Flüssigkeitsbilanzierung erzielt. Volumen wurde durch Dextran 60⁵,

1 Atropinum sulfuricum Amphiolen, Cascan GmbH, Wiesbaden-Schierstein

2 Nembutal, CeVa GmbH, Bad Segeberg

3 Pancuronium Organon, Organon Teknika GmbH, Oberschleißheim

4 Dipidolor, Janssen GmbH, Neuss

5 Macrodex 6 %, Knoll AG, Ludwigshafen

+1 Elema Schönander, Stockholm, Schweden

+2 Perfusor ED, B. Braun, Melsungen AG

Flüssigkeit durch Ringer Lösung⁶ ersetzt. Entsprechend den Serumwerten wurde Kalium in Form von Kaliummagnesiumaspartat⁷ substituiert.

Der Thorax wurde durch eine linksseitige Thorakotomie im 4. ICR eröffnet, das Perikard längs dem Verlauf des linken Nervus phrenicus gespalten und so hochgenäht, daß die großen Gefäße und die Vorderwand des linken Ventrikels frei zugänglich waren. Die Aorta ascendens wurde von der Arteria pulmonalis durch vorsichtiges Abpräparieren der die beiden Gefäße umscheidenden Fett- und Bindegewebsschicht getrennt.

In Abhängigkeit von den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten wurde der Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie (LAD) distal des Abgangs des Ramus circumflexus vom Hauptstamm und soweit möglich proximal größerer Diagonal- oder Septaläste über eine Strecke von 20 - 30 mm freigelegt.

6 Ringer Lösung, Delta Pharma, Pfullingen

7 Inzolen HM, Dr. F. Köhler Chemie, Ailsbach/Bergstraße

2.3. Meßtechnik

2.3.1. Globale Funktionsparameter

Die Herzfrequenz wurde über ein Extremitäten - EKG mittels eines Frequenzmessers (Gould Brush Biotach, Model 11-4307-13)⁺¹ kontinuierlich registriert. Der Druck im linken Ventrikel (LVP) und der enddiastolische Druck (LVedP) wurden mit einem Katheterspitzenmanometer (Millar Microtip PC 350)⁺² gemessen, das von der linken Arteria carotis aus im linken Ventrikel plaziert wurde. Durch direkte Differenzierung des LVP mit einem analogen Differenzierer (Gould Brush Differentiator, Model 13-4214-01)⁺¹ wurde zugleich die Druckänderungsgeschwindigkeit (dp/dt) abgeleitet. Der Druck in der Aorta ascendens bzw. im Aortenbogen (AoP) wurde mit einem zweiten, über die linke Arteria femoralis eingeführten Katheterspitzenmanometer (Millar Microtip PC 350)⁺² gemessen. Der zentrale Venendruck (ZVP) wurde über einen Teflonkatheter, der durch die linke Vena femoralis auf Höhe des rechten Vorhofs vorgeschoben wurde, in Verbindung mit einem Statham P 23 Db⁺³ Druckwandler und einem Gleichspannungsmeßbrücken-Verstärker (Siemens E 3044)⁺⁴ kontinuierlich als Mitteldruck registriert.

Zur Messung des Schlagvolumens (SV) und des Herzzeitvolumens (HZV) (Statham SP 2202)⁺⁵ wurde ein elektromagnetischer Strömungsmesser entsprechender Größe an der Aorta ascendens angelegt.

+1 Gould Inc. Brush Division, Cleveland Ohio USA

+2 Millar Instruments Inc., Houston Texas USA

+3 Gould Statham Instruments Inc., Hato Rey Puerto Rico

+4 Siemens Erlangen

+5 Statham Instruments Inc., Oxnard, California USA

Auch der pulsatile und mittlere Koronarfluß im Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie wurden mit dem Gefäßlumen angepaßten elektromagnetischen Flowmetern bestimmt.

Mittels einer rektal eingeführten Thermistorsonde (YSI 401)⁺⁶ in Verbindung mit einem Temperaturmesser wurde die Körpertemperatur der Tiere ständig kontrolliert.

In regelmäßigen Abständen von 30 Minuten sowie vor Beginn eines jeden Meßabschnittes wurden arterielle und venöse Blutproben aus Arteria und Vena femoralis abgenommen und folgende Werte bestimmt: pH, pO_2 , HCO_3^- , BE (Corning 168 pH/blood gas analyzer)⁺⁷, O_2 Gehalt (Lex- O_2 -Con)⁺⁸, K^+ , Na^+ , Ca^+ , Cl^- (Flammenphotometer Eppendorf)⁺⁹, Hämoglobin (Hämoglobincyanidmethode), Hämatokrit (Mikrobestimmung nach Hedin).

+6 Yellow Springs Instruments, Ohio USA

+7 Corning Scientific Instruments, Medfield Mass. USA

+8 Lexington Instruments Corp., Waltham Mass. USA

+9 Eppendorf Gerätebau Hamburg

2.3.2. Meßtechnik zur Bestimmung der regionalen Myokardfunktion

2.3.2.1. Prinzip der angewandten Ultraschallmeßtechnik

Auf den physikalischen Eigenschaften des Ultraschalls beruhende Meßmethoden wurden in den letzten Jahren wegen ihrer Effektivität bei gleichzeitiger geringer biologischer und physikalischer Invasivität in der experimentellen und klinischen Medizin fest etabliert. Die verschiedenen meßbaren Effekte der Ausbreitung von Ultraschall in biologischen Geweben (Laufzeit, Reflexion, Absorption, Doppler-Frequenzverschiebung) kommen entsprechend der jeweiligen Fragestellung einzeln oder in Kombination zur Anwendung. Die hier verwendete Methode zur Bestimmung der regionalen Myokardfunktion beruht auf der Messung der Laufzeit von Ultraschallwellen im Herzmuskel.

Ultraschall, also Schallschwingungen mit Frequenzen größer als 20 KHz, die jenseits der Empfindlichkeit des menschlichen Ohrs liegen, breiten sich - abgesehen vom Knochen - in biologischen Strukturen in Longitudinal- d. h. in mechanischen Dichtewellen aus. Im Muskel beträgt die mittlere Schallgeschwindigkeit, die der akustischen Impedanz des vorliegenden Gewebes direkt und seiner Dichte indirekt proportional ist, 1,5 mm/ μ s.

Diese relativ niedrige Fortpflanzungsgeschwindigkeit ermöglicht die Messung der Laufzeit über kurze Distanzen, wie sie zur Beurteilung der regionalen Muskelmechanik gefordert werden müssen. Bei gegebener konstanter Ausbreitungsgeschwindigkeit in einem homogenen Medium kann die Entfernung zwischen zwei definierten Punkten somit aus der Laufzeit des Ultraschalls von einem Sender zum korrespondierenden Empfänger exakt bestimmt werden. Erfolgt eine phasisch-dynamische Änderung dieser Entfernung wie z. B. im Rahmen des myokardialen Kontraktionszyklus, so ändern sich die momentanen Ultraschall-Laufzeiten zwischen Sender und Empfänger gleichgerichtet. Unter der Voraussetzung beliebig vieler Laufzeitmessungen pro Zeiteinheit kann durch direkte Umsetzung der erhaltenen Zeitwerte in entsprechende Entfernungsgrößen der Ablauf dieser Abstandsänderungen als Kurve wiedergegeben werden.

2.3.2.2. Technik der Ultraschallaufzeitmessung im Myokard

Die bei den hier vorgelegten experimentellen Untersuchungen eingesetzte Technik zur Analyse der regionalen Myokardfunktion basiert auf dem von Rushmer (121) erstmals beschriebenen Ultraschallaufzeitverfahren in der von Franklin (45) und Bugge-Asperheim (25) entwickelten Modifikation. Sie wurde von Hagl und Heimisch technisch und methodologisch überarbeitet und in ihrem Anwendungsbereich erweitert (53, 54, 60).

Piezoelektrische Kristalle (Blei-Titanat-Zirkonat-Keramik PTZ-5A)⁺¹ mit einer Resonanzfrequenz von 5 MHz dienten als gegenseitig austauschbare Sender und Empfänger des Ultraschalls. Sowohl die Größe wie die Eigenfrequenz wurden als Kompromiß zwischen gegenläufigen physikalischen Gesetzmäßigkeiten gewählt: Je kleiner ein elektroakustischer Wandler ist, desto größer ist der natürliche Abstrahlwinkel, desto kleiner aber auch die übertragene Energie. Eine höhere Schallfrequenz reduziert den Abstrahlwinkel und hat eine stärkere Dämpfung der Schallenergie entlang der Meßstrecke zur Folge, erhöht aber andererseits die Auflösung.

Es standen zwei Typen von Wandlern zur Verfügung (Abb. 4). Sie wurden aus beidseitig isoliertem Rohmaterial geschnitten, einmal in Form von Scheiben mit einem Durchmesser von 1,8 mm und einer Dicke von 0,45 mm, zum anderen röhrenförmig mit einer Höhe und einem Außendurchmesser von 1,6 mm und einer Wanddicke von 0,4 mm. Beide Wandler wurden mit 7fach verlitzten, teflonisolierten Zuleitungen aus Alloy 135 (Außendurchmesser 0,38 mm)⁺² durch elektrisch leitfähiges 2-Komponenten-Epoxidharz (Cho-bond 584)⁺³ kontaktiert.

+1 Vernitron Ltd, Thornhill, Southampton England

+2 Gore Inc. Newark Delaware USA

+3 Chomerics, Woburn, Mass. USA



Abb. 4: Piezoelektrische Meßwandler, die als Sender bzw. Empfänger bei der Bestimmung der regionalen Myokardfunktion nach dem Ultraschall-Laufzeitverfahren fungieren. Links ein scheibenförmiger Wandler (Durchmesser 1,8 mm, Dicke 0,45 mm), rechts ein röhrenförmiger Wandler (Außendurchmesser 1,6 mm, Wanddicke 0,4 mm).
(Erklärung im Text).

Für die scheibenförmigen Wandler resultiert ein Abstrahlwinkel von $10^{\circ} 30'$, der durch Aufbringen akustischer Linsen aus biokompatiblen 3-Komponenten-Epoxidharz (Beckopox)⁺⁴ auf etwa $30^{\circ} - 45^{\circ}$ erweitert werden kann (53). Gleichzeitig isoliert der Kunststoff den Kristall. Um den so verbleibenden großen toten Winkel miterfassen zu können, wurde von Heimisch (60) der zylindrische Wandlertyp mit einer zirkulären Abstrahlcharakteristik von 360° entwickelt. Auch hier wird die elektrische Isolierung durch das 3-Komponenten-Epoxidharz gewährleistet.

Definierte elektrische Spannungsimpulse von in jedem Fall kürzerer Dauer als der Eigenfrequenz des Wandlers versetzen den Sendekristall in Dickschwingungen seiner Eigenfrequenz, die sich im umgebenden Medium im Sinne eines umgekehrten Piezoeffektes als Dichtewellen ausbreiten. Diese Schallwellen treffen auf den Empfängerkristall und versetzen ihn in mechanische Schwingungen, die nunmehr durch den direkten Piezoeffekt in elektrische Potentiale zurückgewandelt werden.

Durch den Abstand zwischen Sender- und Empfängerkristall wird eine Meßstrecke bzw. in funktioneller Hinsicht ein Myokardsegment festgelegt. Die fortlaufende Messung der Laufzeit des Ultraschalls zwischen zwei Kristallen ermöglicht die Aufzeichnung dynamischer Längenänderungen des Myokardsegments während des Herzzyklus phasengetreu und mit hoher Auflösung. Parallel zur diastolischen Relaxation des Herzens, die in der Dimension des Myokardsegments eine Längenzunahme bedeutet, nimmt somit die gemessene Laufzeit zu, während der systolischen Kontraktion nimmt sie entsprechend der Verkürzung des Myokardsegments ab. In Zuordnung zu den Parametern der Gesamtventrikelfunktion können die aktuellen Längen eines Myokardsegments in verschiedenen Phasen zueinander in Beziehung gesetzt und daraus der regionale Funktionszustand des Myokards bestimmt werden.

^{+ 4} Farbwerke Hoechst Frankfurt

Ober einen digitalen Teiler (1:250) wird diese Grundfrequenz auf eine Meßfolgefrequenz von 4,0 KHz herabgesetzt. Das bedeutet, daß nach jeweils 250 μ s der nachgeschaltete Multiplexer den im Zyklus folgenden Meßkanal aktiviert. Da der Multiplexer innerhalb 1 ms 4 identische Sende-/Empfangskanäle ansteuert, liegt die Meßwiederholungsfrequenz pro Kanal bei 1 KHz. Oszillator, Teiler und Multiplexer stellen die Ablaufsteuerung für die gesamte Meßeinheit dar. Im Gegensatz dazu sind die Sender- und Empfängerschaltkreise für jeden der 4 Kanäle separat ausgelegt.

Vom Multiplexer gesteuert geben die 4 Erregerschaltungen nacheinander einen Impuls von ca. 5-10 ns Dauer bei einer Spitzenamplitude von 250 V nach jeweils 1 ms an jeden Sendekristall ab. Dieser wird dabei in rasch abklingende Dickenschwingungen seiner Eigenfrequenz von 5 MHz versetzt, die nach der zu bestimmenden Laufzeit t den Empfängerkristall als longitudinale Wellenimpulse erreichen und dort wiederum in elektrische Schwingungen der gleichen Resonanzfrequenz von 5 MHz umgesetzt werden. Diese Signale werden über V1 und V2 100fach verstärkt an einen Komparator weitergeleitet, der daraus ein Empfangssignal erkennt, wenn die Signalamplitude eine einstellbare Triggerschwelle überschreitet. Gleichzeitig mit der Abgabe des Erregungsimpulses an den Sender wird ein elektronischer Schalter in Startposition gesetzt. Sein Ausgang zeigt solange eine positive Gleichspannung an, bis der Komparator das Empfangssignal erkannt hat und mit dem Zeitpunkt der Triggerung diesen Schalter zurücksetzt. Zur korrekten Triggereinstellung wird pro Meßkanal der Schalterzustand und das Empfangssignal direkt auf einem Oszillographen dargestellt und der Triggerzeitpunkt auf die 1. Halbwelle des 5 MHz-Signals justiert.

Entsprechend dem Zustand des Komparators steht somit ein Rechtecksignal zur Verfügung, das in seiner Länge der gemessenen Laufzeit t entspricht. Durch den nachgeschalteten Integrator wird die Fläche unter diesem Spannungstor elektronisch integriert und dem Ausgangsverstärker V3 zugeführt, an dem somit ein kontinuierlicher Spannungsverlauf verfügbar ist. Die jeweilige Spannung ist dem aktuellen Abstand zwischen Sender und Empfänger analog.

Um die Analyse der dynamischen Anteile des Meßsignals zu verbessern, kann die der minimalen Gesamtlänge entsprechende Analogspannung unterdrückt werden. Die auf dem Registriergerät verfügbare Schreibbreite kommt so den mit erhöhter Auflösung geschriebenen dynamischen Kurvenanteilen voll zugute. Während des Versuchsablaufs ist jederzeit eine Kalibrierung in Schritten von $1\text{ }\mu\text{s}$ möglich. Dabei setzt anstelle des Komparatorausgangs der 1 MHz-Kalibriertakt den Schalter zurück. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, den Schalter für manuell einstellbare Mindest-Laufzeiten zu inhibieren.

2.3.2.4. Praktische Anwendung der Methode: Implantation der Kristalle

Jeweils ein Kristallpaar wurde entsprechend dem gewünschten Kontraktionsvektor am schlagenden Herzen subendokardial in die Wand des linken Ventrikels implantiert und bestimmte ein Myokardsegment.

In Abhängigkeit von der Gesamtgröße des Herzens und der Anatomie der epikardialen Gefäße wurden Sender und Empfänger in effektiven subendokardialen Abständen von 5 - 20 mm voneinander plziert. Je nach der Richtung des Kontraktionsvektors und den anatomischen Gegebenheiten wurden scheibenförmige Kristalle mit nach zwei Seiten gerichtetem Abstrahlwinkel oder zylinderförmige mit radiärer Schallcharakteristik gesetzt. Die Implantation erfolgte nach stichförmiger Inzision des Epikards (ca. 2 mm) durch stumpfes Vorschieben der Kristalle mit Hilfe eines geschlitzten, graduierten Führungskatheters (1 mm Ø), bis das Endokard als elastischer Widerstand spürbar wurde. Durch leichte Drehung der Meßwandler konnten die Schallachsen auf ein am Oszillographen ablesbares maximales Empfangssignal ausgerichtet werden. Danach wurden die Führungskatheter vorsichtig zurückgezogen. Eine zusätzliche Fixierung der Kristalle erfolgte nicht. Die Lage der Kristalle wurde nach Beendigung des Versuchs autoptisch verifiziert.

2.4. Allgemeiner Versuchsablauf

2.4.1. Bestimmung der Kontraktionsvektoren und kritische Stenosierung der LAD

Nach der oben beschriebenen chirurgischen Präparation und der allgemeinen Instrumentierung der Versuchstiere erfolgte die subendokardiale Plazierung von 3 oder 2 Paaren von Ultraschallkristallen in der angegebenen Weise in die Wand des linken Ventrikels gemäß einem quer zur großen Herzachse verlaufenden Vektor. Dabei wurden in der METOPROLOL-Gruppe jeweils ein Kristallpaar im unmittelbaren Versorgungsbereich der später zu stenosierenden LAD, ein zweites im ausschließlich vom Ramus circumflexus perfundierten Gebiet sowie ein drittes intermediär zwischen diesen beiden Perfusionsgebieten gesetzt. In der PROPRANOLOL-Gruppe wurde auf das intermediäre Segment verzichtet. Die LAD wurde im freigelegten Bereich mit einem teflonbeschichteten, 7fach verletzten Aluminiumdraht⁺¹ umschlungen, der mit einer Mikrometerschraube gegen eine inkompressible Stahlspirale mit dem Effekt einer progressiven Gefäßlumeneinengung bewegt werden konnte. Durch ihre Flexibilität vermochte die Stahlspirale den Exkursionen des schlagenden Herzens zu folgen, ohne daß sich daraus eine Änderung des Stenosegrades ergab. Der Kontakt zwischen Stahlspirale und Gefäß erfolgte über ein auf die Spirale aufgesetztes Kunststoffröhrchen mit konkav-zylindrischem Anschliff auf der Gefäßseite. Somit waren die Bedingungen für eine weitgehend konzentrische Stenosierung gegeben (Abb. 6).

Nach Stabilisierung der Präparation wurde unter kontinuierlicher Registrierung sämtlicher Meßgrößen durch langsames Drehen an der Mikrometerschraube in einem Zeitraum von mehreren Minuten eine Stenose erzielt, die dann als kritisch betrachtet wurde, wenn parallel zur Abnahme des Ruheflusses in der LAD funktionell sich im abhängigen Segment eine Hypokinesie entwickelte. Der so erzielte Funktionszustand wurde beobachtet und gegebenenfalls korrigiert; ergab sich über mindestens 20 min ein "steady state", wurde die Stenose als definitiv betrachtet und der Versuch fortgesetzt.

⁺¹ Gore Inc. Newark Delaware USA

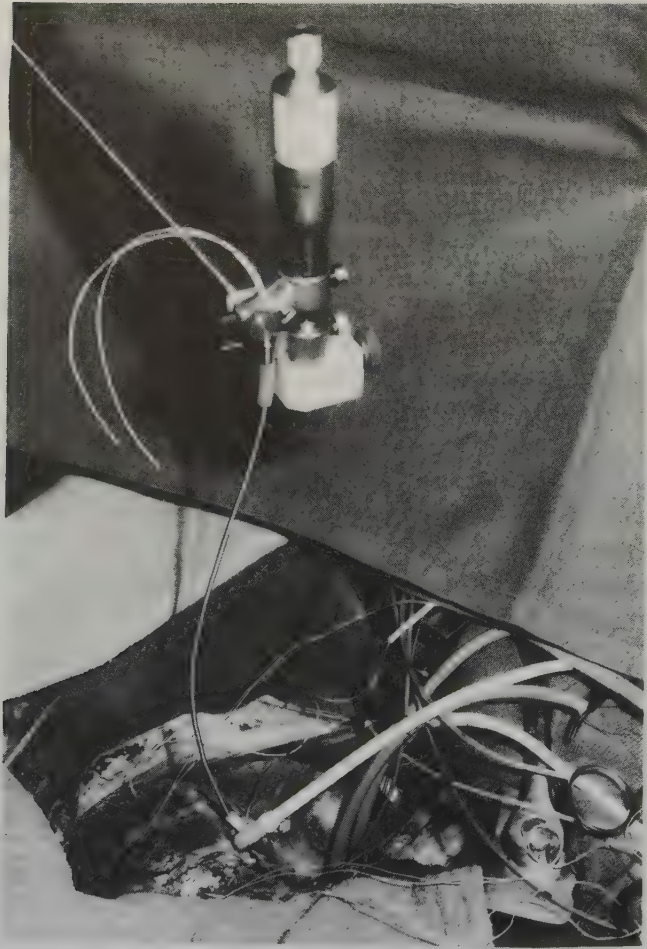


Abb. 6: Vorrichtung zur Stenosierung des Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie.

2.4.2. Experimentelles Protokoll

Die Untersuchungen wurden in zwei im Ablauf identischen Gruppen vorgenommen. In Gruppe M (n=16) wurde der selektive β_1 -Rezeptorenblocker METOPROLOL verwendet.

In Gruppe P (n=8) kam der nicht-selektive β -Rezeptorenblocker PROPRANOLOL zur Anwendung.

Jeder Versuch wurde in 7 Observationen nach folgendem Schema durchgeführt:

- Observation 1: Messung der globalen und regionalen Myokardfunktion am intakten Herzen
- Observation 2: Messung aller Parameter nach Stenosierung der LAD im Zustand einer stabilen Hypokinesie des abhängigen Myokardareals
- Observation 3: Messung aller Parameter nach intravenöser Gabe von METOPROLOL oder PROPRANOLOL in einer Gesamtdosis von 0,1 mg/kg KG
- Observation 4: 0,2 mg/kg KG
- Observation 5: 0,5 mg/kg KG
- Observation 6: 1,0 mg/kg KG
- Observation 7: Messung aller Parameter nach Entfernung der Stenose

Der zeitliche Abstand zwischen den Observationen 3 - 6 betrug ca. 15 min., die Gesamtdauer der pharmakologischen Interventionen umfaßte somit im Durchschnitt 1 Stunde.

In Observation 7 wurden die Funktionsparameter erst nach Abklingen der unterschiedlich langen Phase der reaktiven Hyperämie ausgewertet.

Abb. 7 gibt in schematischer Weise einen Überblick über das Meßprogramm

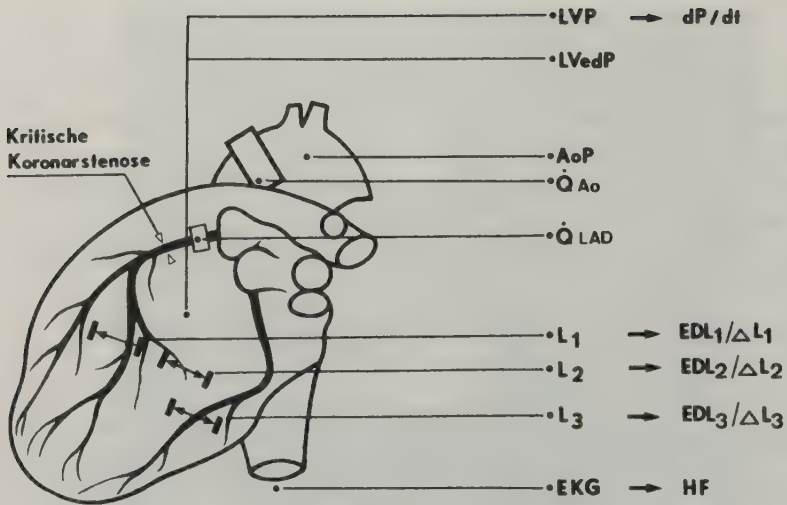


Abb. 7: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Gemäß dem experimentellen Protokoll wurden nach kritischer Stenosierung der LAD im "steady state" einer stabilen regionalen Hypokinesie METOPROLOL und PROPRANOLOL in aufsteigenden Gesamtdosen von 0,1 mg/kg KG bis 1,0 mg/kg KG intravenös appliziert und der Effekt auf die globale und regionale Myokardfunktion gemessen.

LVP	Druck im linken Ventrikel
dp/dt	Druckänderungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
LVedP	Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
AoP	Druck in der Aorta ascendens
$\dot{Q}_{Ao}$	Stromzeitvolumen in der Aorta ascendens → Herzzeitvolumen
$\dot{Q}_{LAD}$	Stromzeitvolumen im Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie
L ₁	Ischämisches Myokardsegment
L ₂	Marginales Myokardsegment
L ₃	Myokardsegment im Kontrollareal
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz

2.5. Registrierung und Auswertung

Die Analogsignale der gemessenen Parameter wurden über einen Kreuzschienenverteiler auf zwei 8-Kanal Registriergeräten (Brush multi-channel recorder 480)⁺¹ aufgezeichnet. Die Registriergeschwindigkeit wurde zur Beurteilung eines "steady state" zu 0,25 mm/s gewählt; für die numerische Auswertung der Analogkurven zu den einzelnen Observationsschritten stellte ein Papiervorschub von 100 mm/s eine hohe zeitliche Auflösung sicher.

Die Längen der Myokardsegmente konnten aus den Registrierungen zu definierten Zeitpunkten als Absolutwerte in Millimetern berechnet werden. Dabei wurden unter Berücksichtigung des Atemzyklus pro Observation mindestens 5 korrespondierende Herzaktionen ausgemessen und gemittelt. Die Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase ΔL_{ej} und die während des Herzzyklus umfaßte Gesamtamplitude ΔL wurden in Prozent der enddiastolischen Länge ausgedrückt. Durch X-Y Registrierung (Tektronix R 5103)⁺² der beiden Größen Segmentlänge und LVP wurden Arbeitsdiagramme der Myokardsegmente bei einzelnen Versuchen erstellt und durch Polaroidphotographie dokumentiert.

Über den Kreuzschienenverteiler konnten jeweils 8 Signale direkt auf einen Großbildmonitor übertragen werden, was einen ständigen Überblick über die wichtigsten Funktionsparameter auch während akuter Interventionen am Versuchstier ermöglichte.

Die Ergebnisse der halbstündlichen blutchemischen Analysen sowie die zugeführten und ausgeschiedenen Volumina wurden protokolliert.

+1 Gould Inc. Brush Division, Cleveland Ohio USA

+2 Tektronix, Beaverton Oregon USA

Die Errechnung abgeleiteter Parameter und die statistische Auswertung wurden unter Zuhilfenahme eines Hewlett Packard Tischcomputers (HP 9845 B)⁺¹ durchgeführt; über den angeschlossenen Plotter (HP 9872A)⁺¹ konnte direkt eine graphische Darstellung der Ergebnisse in der interessierenden Zuordnung vorgenommen werden.

Nach der Formel $(LVP - LVedP) \times SV$ wurde die Schlagarbeit (SW), nach der Formel $(LVP - LVedP) \times SV \times HF$ die Minutenarbeit (MW) berechnet. Die aus mehreren Globalfunktionsparametern zusammengesetzten Größen wurden bestimmt, um Aufschluß darüber zu erhalten, inwieweit aus diesen Werten bei z. T. unterschiedlich gerichteten Änderungen der Einzelparameter eine Tendenz der kardialen Arbeit bzw. Leistung erkennbar wird.

Die statische Auswertung erfolgte unter Berechnung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des mittleren Fehlers des Mittelwertes (SEM). Die Signifikanz wurde mit dem t-Test nach Gosset geprüft.

Unterschiede wurden ab einem Wert $p < 0,05$ als signifikant angenommen.

⁺¹ Hewlett Packard, Böblingen

3.

ERGEBNISSE

3.1. Grundformen der Funktionsmuster normaler und ischämischer Myokardsegmente während des Kontraktionszyklus des linken Ventrikels

3.1.1. Physiologisches Kontraktionsverhalten definierter Myokardsegmente

Mit dem Ultraschallaufzeitverfahren bestimmte Myokardsegmente zeigen dynamische Funktionsmuster, die auf eine typischerweise im Bereich des Ventrikeläquators senkrecht zur großen Herzachse abzugreifende Grundform hin konvergieren. In Abhängigkeit vom jeweiligen Winkel des Segments zur großen und kleinen Herzachse, der Tiefe der intramyokardialen Schicht, der Lage in bezug auf die Basis bzw. die Apex des Herzens, den Lastbedingungen, der Herzfrequenz und dem kontraktile Zustand ergibt sich jedoch eine deutliche Variationsbreite dieser Grundform. Unabhängig davon kann die regionale Myokardfunktion eines Segments anhand fester Kenngrößen des Kontraktionszyklus in Zuordnung zu den hämodynamischen Parametern LVP und AoP in jeder möglichen Lage bestimmt und der Funktion anderer Segmente gegenübergestellt werden. Für vergleichende Untersuchungen ist ein einheitlicher Kontraktionsvektor und eine gleiche Schichttiefe zu fordern. Dem wurde hier durch regelmäßige subendokardiale Implantation der Kristalle parallel zur kleinen Herzachse Rechnung getragen.

Abb. 8 zeigt das dynamische Funktionsmuster eines subendokardialen Myokardsegments in äquatorialer Position während des Herzzyklus. Mit Beginn der Füllungsphase (I) nimmt nach Öffnung der Mitralklappe die Segmentlänge bis zur enddiastolischen Länge (EDL) rasch zu. Die EDL stimmt im allgemeinen mit der maximalen Länge des Segments überein, es kann jedoch entsprechend den oben genannten Kriterien die maximale Länge (L_{max}) erst während der folgenden isovolumetrischen Kontraktionsphase (II) erreicht werden. In der EDL kommt das regionale Preload des Segments zum Ausdruck; sie wird als Bezugswert für die

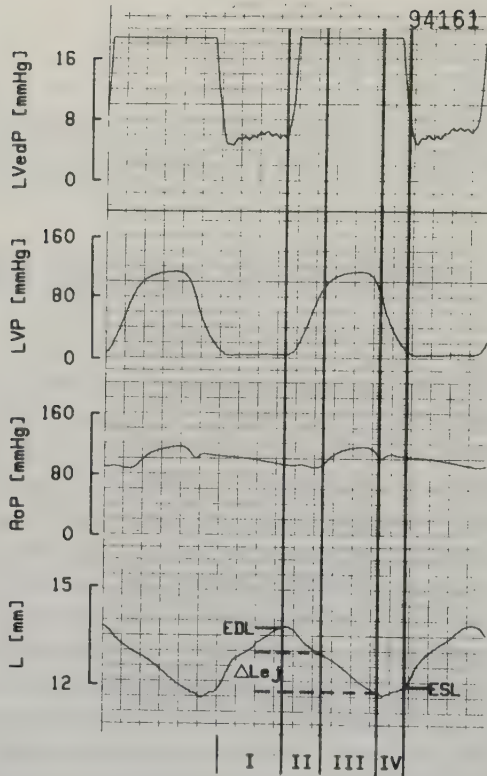


Abb. 8: Physiologisches Funktionsmuster eines subendokardialen Myokard-segments parallel zur kleinen Herzachse in Zuordnung zum end-diastolischen Druck im linken Ventrikel (LVedP), zum linksven-trikulären Druck (LVP) und Aortendruck (AoP).
Originalregistrierung eines Herzzyklus.

- EDL Enddiastolische Segmentlänge
 - ESL Endsystolische Segmentlänge
 - ΔL_{ej} Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase
 - I Füllungsphase
 - II Isovolumetrische Kontraktionsphase
 - III Ejektionsphase
 - IV Isovolumetrische Relaxationsphase
- (Erklärung im Text)

Beurteilung des myokardialen Funktionszustandes herangezogen. In der sich anschließenden isovolumentrischen Kontraktionsphase kann sowohl bereits eine Verkürzung wie auch eine nochmalige geringe Längenzunahme erfolgen. Nach Öffnung der Aortenklappe setzt in der hämodynamisch wirksamen Ejektionsphase (III) die eigentliche Verkürzung ein, deren Geschwindigkeit während der Austreibungsperiode nahezu konstant bleibt. Nach Schluß der Aortenklappe beginnt die isovolumetrische Relaxationsphase (IV). Der Aortenklappenschluß kann mit der minimalen Segmentlänge korrelieren, oder die regionale Verkürzung setzt sich bis zum Ende der Systole in die Relaxationsphase fort. Dann entspricht die minimale Länge der ESL, während andernfalls am Ende der Systole bereits wieder eine Längenzunahme stattgefunden hat.

Die EDL, die ESL, die Längen zu Beginn und zum Ende der Ejektionsphase werden in Zuordnung zum LVedP, LVP und AoP bestimmt. Unabhängig davon werden die maximale und die minimale Länge des Myokardsegments ausgemessen, auch wenn sie mit einer der Kenngrößen des Funktionszyklus übereinstimmen.

Aus der Differenz zwischen der Länge zu Beginn und zum Ende der Ejektionsphase, jeweils bezogen auf die EDL, wird die hämodynamisch wirksame Kontraktionsamplitude ΔL_{ej} berechnet.

Die Differenz zwischen der maximalen und der minimalen Länge bezogen auf die EDL, ΔL beschreibt die gesamte während eines Herzzyklus vom Myokardsegment umfaßte Amplitude.

Damit ist der Funktionszustand des Myokards definiert.

Projiziert man gleichzeitig die Länge eines Myokardsegments auf die X-Achse, den LVP auf die Y-Achse eines Oszillographen, so wird während des Kontraktionszyklus durch die dynamische Änderung beider Größen eine Schleife beschrieben (Abb. 9).

Die Schleife entsteht im Gegenuhrzeigersinn. Vom linken unteren Eckpunkt, der dem Ende der Ventrikelsystole entspricht, nimmt die Segmentlänge während der Diastole zu. Der Oszillographenstrahl wird somit nach

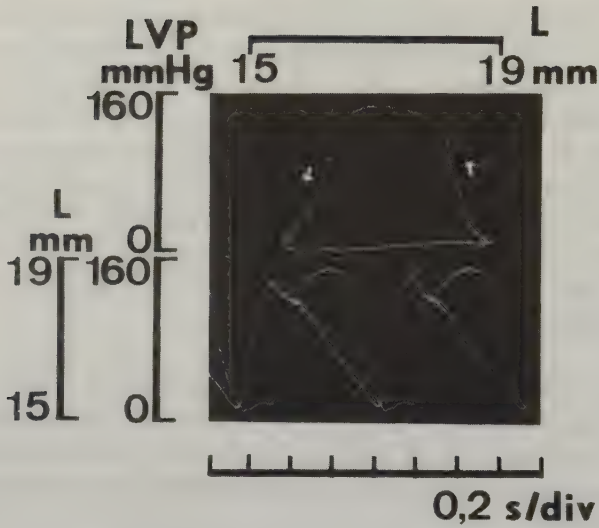


Abb. 9: Normales Drucklängendiagramm eines Myokardsegments, durch X-Y-Ableitung der beiden, in der unteren Bildhälfte dargestellten Größen Segmentlänge (L) und links-ventrikulärer Druck (LVP) konstruiert.
(Erklärung im Text).

rechts annähernd parallel zur X-Achse abgelenkt. Während der folgenden isovolumetrischen Kontraktionsphase kommt es zu einer nach Segmentlage unterschiedlichen geometrischen Umformung - hier einer geringen Längenabnahme bei gleichzeitigem starken Druckanstieg. Entsprechend verläuft das Druck-Längendiagramm etwas nach links und steil nach oben. Nach Aortenklappenöffnung nimmt die Segmentlänge bei weiterer Druckentwicklung deutlich ab, die Kurve verläuft weiter nach links und oben, erreicht ein Druckmaximum und fällt flach auf der Druckachse bei weiterer Ablenkung nach links auf der Längenchse ab. Der rasche Druckabfall im Ventrikel nach Aortenklappenschluß geht mit einer Bewegung des Kurvenpunktes nach unten und gemäß der endsystolischen Charakteristik des jeweiligen Segments nach links oder rechts einher.

Diese Darstellung spiegelt nach Integration der umschriebenen Fläche die lokale Segmentarbeit wieder und verdeutlicht bereits geringe Änderungen des regionalen Funktionsablaufs.

3.1.2. Allgemeine Veränderungen des Funktionsmusters definierter Myokardsegmente unter den Bedingungen einer regionalen Unterperfusion

Eine kritische Koronarstenose bewirkt entsprechend der noch vorhandenen Restperfusion unterschiedliche Veränderungen des Funktionszustandes und Funktionsmusters des abhängigen Myokards. Dabei können idealerweise drei Schweregrade der Funktionseinschränkung unterschieden werden: die Hypokinesie, die Dyskinesie und die Akinesie.

Die Hypokinesie (Abb. 10) entwickelt sich, wenn erstmals das regionale Sauerstoff- und Substratangebot zur Aufrechterhaltung einer regelrechten Beteiligung an der Pumpfunktion des Gesamtventrikels nicht mehr ausreicht. Sie ist gekennzeichnet zunächst durch eine Zunahme der EDL und damit einer relativen Abnahme der Verkürzung während der Austreibungsperiode ΔL_{ej} , die im weiteren auch absolut abnimmt. Parallel dazu verlagern sich zunehmend Verkürzungsanteile in die Relaxationsphase und tragen damit zur aktiven Pumpfunktion nicht mehr bei. Nach unseren Erfahrungen bleibt eine derartige Hypokinesie unter experimentellen Bedingungen ohne Progredienz während eines langen Zeitraums stabil; sie stellt die regionale Anpassung des Myokards an ein Sauerstoffdefizit bei deutlicher Einschränkung der Verkürzung während der Ejektionsphase dar.

Eine fortschreitende Reduktion der Blutzufuhr läßt die Hypokinesie in eine Dyskinesie übergehen (Abb. 11). Dabei nimmt die EDL weiter zu, eine wirksame Verkürzung in der Austreibungsphase erfolgt nicht mehr, das Myokardsegment ist jedoch noch in der Lage, der systolischen Zunahme des Ventrikeldrucks aktiv Spannung entgegenzusetzen. Je nach dem Grad der Dyskinesie zeigt die Segmentkurve nun ein Plateau mit geringfügigen Verkürzungsanteilen oder auch paradoxen Längenzunahmen.

Endpunkt einer regionalen ischämischen Dysfunktion ist die Akinesie (Abb. 12), die durch das Fehlen einer aktiven Bewegungskomponente charakterisiert ist. Bei meist weiter zunehmender EDL zeigt das Segment

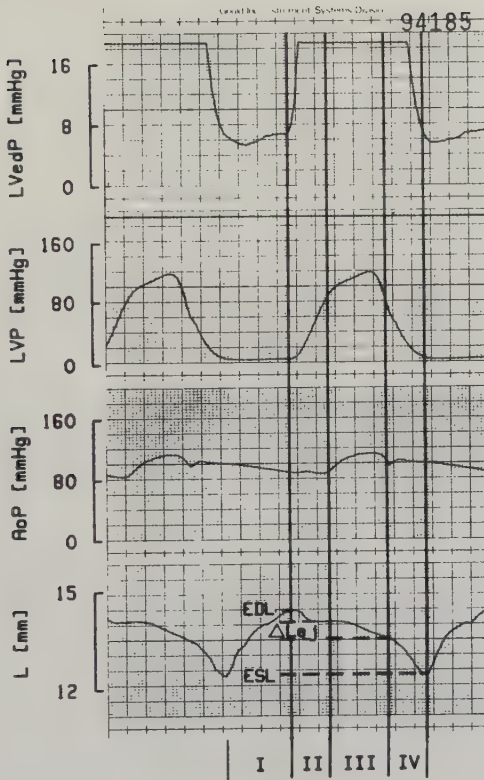


Abb. 10: Funktionsmuster eines hypokinetischen Myokardsegments.
Originalregistrierung in Zuordnung zum enddiastolischen
Druck im linken Ventrikel (LVedP), zum linksventrikulären
Druck (LVP) und Aortendruck (AoP).

EDL Enddiastolische Segmentlänge

ESL Endsystolische Segmentlänge

ΔL_{ej} Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase

I - IV Phasen des myokardialen Kontraktionszyklus (vgl. Abb. 8).

(Erklärung im Text).

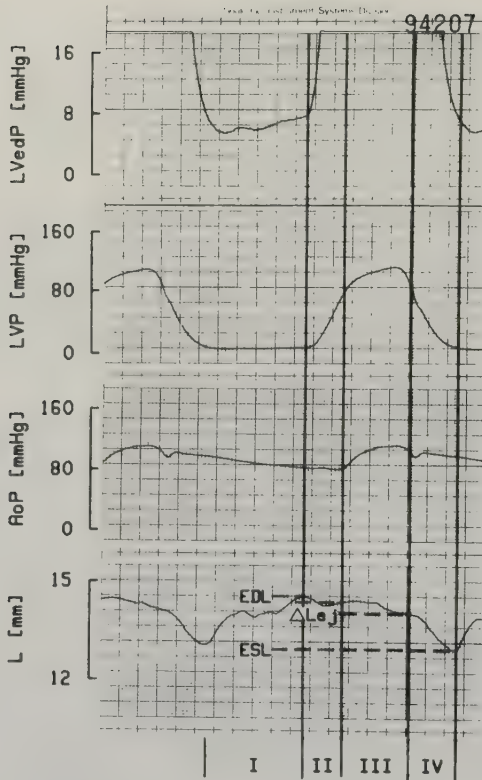


Abb. 11: Funktionsmuster eines dyskinetischen Myokardsegments.
Originalregistrierung in Zuordnung zum linksventrikulären
enddiastolischen Druck (LVEDP), linksventrikulären Druck (LVP)
und Aortendruck (AoP)

EDL Enddiastolische Segmentlänge
ESL Endsystolische Segmentlänge
 ΔLej Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase
I - IV Phasen des myokardialen Kontraktionszyklus (vgl. Abb. 8).
(Erklärung im Text).

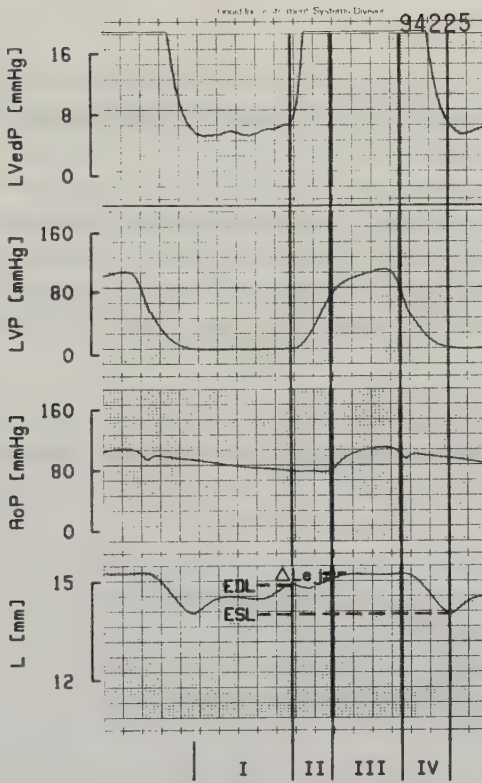


Abb. 12: Funktionsmuster eines akinetischen Myokardsegments.

Originalregistrierung in Zuordnung zum linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVedP), linksventrikulären Druck (LVP) und Aortendruck (AoP)

EDL Enddiastolische Segmentlänge

ESL Endsystolische Segmentlänge

ΔL_{ej} Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase

I - IV Phasen des myokardialen Kontraktionszyklus (vgl. Abb. 8).

(Erklärung im Text).

eine paradoxe druckpassive Längenzunahme in der Systole, das sog. "bulging". In der Relaxationsphase finden eine dem Druckabfall konforme passive Verkürzung statt. Dies entspricht klinisch dem Verhalten einer Infarktnarbe. Experimentell wird die Akinesie bei totaler Koronarokklusion in nicht kollateralisiertem Myokard beobachtet. Sie kann bis zur Entwicklung subzellulärer und zellulärer Schäden innerhalb eines bestimmten Zeitraums durch Reperfusion reversibel sein.

3.2. Globale und regionale Myokardfunktion vor und nach kritischer Stenosierung der LAD in beiden Untersuchungsgruppen

Während die kritische Einschränkung des Koronarflusses sowohl in der METOPROLOL- wie in der PROPRANOLOL-Gruppe zu größenordnungsmäßig vergleichbaren signifikanten Änderungen der regionalen Myokardfunktion führte, ergaben die beobachteten Änderungen der Gesamtventrikelfunktion in beiden Gruppen allenfalls eine in der Tendenz erkennbare Myokarddepression.

So stieg bei den Tieren der M-Gruppe der LVedP von $5,6 \pm 0,6$ auf $6,3 \pm 0,9$ mmHg während der LVP von 116 ± 4 auf 111 ± 4 mmHg, der mittlere Aortendruck (AoPm) von 101 ± 4 auf 96 ± 4 mmHg, der koronare Perfusionsdruck (CPP) von 94 ± 4 auf 89 ± 4 mmHg fielen.

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel fiel von 1.570 ± 110 auf 1.400 ± 90 mmHg/s, die maximale Relaxationsgeschwindigkeit von -2.000 ± 105 auf -1.750 ± 110 mmHg/s. Die Herzfrequenz nahm von 108 ± 6 auf 104 ± 6 min⁻¹ ab. Das Herzzeitvolumen verminderte sich von $1,9 \pm 0,2$ auf $1,6 \pm 0,2$ l/min. Der ZVP blieb nahezu gleich ($4,4 \pm 0,5$ → $4,5 \pm 0,5$ mmHg).

Signifikant war der Abfall des orthograd gemessenen Koronarflusses in der stenosierten LAD um 51 % von $30,3 \pm 2,5$ ml/min auf $14,9 \pm 2,5$ ml/min ($p < 0,005$). Parallel dazu verminderte sich die Kontraktionsamplitude des ischämischen Segments von $8,8 \pm 0,7$ auf $4,5 \pm 0,7$ % der EDL um 51 % und die Kontraktionsamplitude des marginalen Segments um 26 % von $7,2 \pm 0,6$ auf $5,4 \pm 0,8$ % ($p < 0,005$).

Die enddiastolischen Längen wurden für den gesamten Versuch auf die EDL nach Koronarstenose (= 100 %) bezogen. Demgemäß stiegen ihre Normalwerte von $95,7 \pm 0,5$ % im ischämischen, $97,7 \pm 0,6$ % im marginalen und $98,2 \pm 0,3$ % im Kontrollbereich auf den Referenzwert = 100 % unter Koronarstenose.

Entsprechend nahmen auch die endsystolischen Längen ESL von den Normalwerten $93,2 \pm 1,1$ % im ischämischen, $96,3 \pm 0,5$ % im marginalen und $96,5 \pm 0,6$ % im normal perfundierten Segment vor Stenosierung auf den Referenzwert nach Stenosierung (100 %) zu.

Die Schlagarbeit nahm von $2,5 \pm 0,3 \times 10^6$ dyn cm auf $2,1 \pm 0,3 \times 10^6$ dyn cm ab, die Minutenarbeit fiel von 266 ± 32 auf $229 \pm 27 \times 10^6$ dyn cm min⁻¹.

In der PROPRANOLOL (P)-Gruppe wurden nach Stenosierung den Ergebnissen der M-Gruppe weitgehend gleichgerichtete Veränderungen beobachtet.

Geringfügig fielen der LVedP von $5,3 \pm 0,8$ auf $5,1 \pm 0,8$ mmHg, der LVP von 108 ± 4 auf 103 ± 5 mmHg, der AoPm von 95 ± 5 auf 90 ± 4 mmHg und der CPP von 88 ± 6 auf 85 ± 5 mmHg.

dP/dt max nahm von 1.550 ± 90 auf 1.390 ± 90 mmHg/s ab, dP/dt min von -1.810 ± 170 auf -1.670 ± 190 mmHg/s.

Die Herzfrequenz verringerte sich von 113 ± 8 auf 108 ± 8 min⁻¹, das Herzzeitvolumen von $1,8 \pm 0,2$ auf $1,6 \pm 0,2$ l/min.

Numerisch stieg der zentrale Venendruck von $4,3 \pm 0,5$ auf $4,6 \pm 0,3$ mmHg. Auch in der P-Gruppe wurde ein signifikanter Abfall des Blutflusses in der stenosierte LAD beobachtet: er fiel um 52 % von $39,4 \pm 4,7$ ml/min auf $19,1 \pm 2,7$ ml/min ($p < 0,005$).

Entsprechend verringerte sich die Kontraktionsamplitude des ischämischen Myokardsegments um 51 % von $9,0 \pm 1,4$ auf $4,4 \pm 0,6$ % ($p < 0,005$).

Im nichtischämischen Kontrollsegment trat ein Rückgang des ΔLe_j von $9,7 \pm 1,6$ auf $8,9 \pm 1,1$ % ein.

Bezogen auf den Wert nach Stenosierung (= 100 %) betrugen die EDL am intakten Herzen $96,3 \pm 0,6$ % im später ischämischen Myokardsegment und $97,5 \pm 0,6$ im Kontrollsegment.

Die entsprechenden ESL vor Stenosierung betrugen $95,3 \pm 1,1$ % (ESL₁) und $96,4 \pm 1,1$ % (ESL₂).

Die Schlagarbeit nahm nach Stenosierung von $2,1 \pm 0,2$ auf $1,9 \pm 0,2 \times 10^6$ dyn cm ab, die Minutenarbeit von 247 ± 30 auf $214 \pm 27 \times 10^6$ dyn cm min⁻¹.

Somit wurden in beiden Gruppen durch kritische Stenosierung der LAD eine Reduktion des Ruheflusses um ca. 50 % und parallel dazu eine Ab-

nahme der Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase um den gleichen Prozentsatz bewirkt. Die globalen Funktionsparameter zeigten dementsprechend eine eher abnehmende Tendenz, die jedoch in keinem Fall statistische Signifikanz erreichte.

3.3. Originalbeispiele zur Wirkung von METOPROLOL und PROPRANOLOL auf die Funktion des ischämischen Myokards

Den zeitlichen Ablauf der von den untersuchten Substanzen akut hervorgerufenen Effekte zeigen die Originalregistrierungen und Oszillographenphotographien der folgenden Abbildungen.

In Abb. 13 ist in der linken Bildhälfte der reduzierte regionale Funktionszustand der Segmente L_1 und L_2 im Sinne einer ausgeprägten Hypokinesie gemäß der obigen Definition deutlich zu erkennen. Das Segment L_3 , das außerhalb des ischämischen Areals gelegen ist, zeigt ein regelrechtes Kontraktionsmuster. Die globalen Funktionsparameter L_{VedP} , LVP , dP/dt , AoP liegen im Normbereich. Nach 0,1 mg/kg KG METOPROLOL kehren die Segmente L_1 und L_2 wieder zu einem regelrechten Funktionsmuster mit aktiver Verkürzung während der Austreibungsphase zurück. Im normal versorgten Kontrollareal (L_3) ist in diesem Beispiel keine wesentliche Änderung der Funktion zu erkennen. In diesem Versuch kommt es weiterhin zu einer deutlichen Verringerung der EDL. Zugleich nehmen die Druckwerte und die Druckänderungsgeschwindigkeiten in der Tendenz leicht ab. Die Reduktion der Herzfrequenz ist aus der Zahl der Herzaktionen bei gleicher Registriereschwindigkeit vor und nach Applikation des β -Blockers zu erkennen.

Diese Effekte werden anhand der Druck-Längen-Schleifen (Abb. 14) desselben Versuchs noch besser veranschaulicht. Man sieht in der mittleren Bildreihe die hochgradige Einschränkung der lokalen Segmentarbeit in L_1 und L_2 und das weitgehende Fehlen einer Verkürzung während der Ejektionsphase. Nach Applikation von 0,1 mg/kg KG METOPROLOL erfolgt in diesem Versuch, wie in der rechten Bildreihe erkennbar, wieder eine aktive Verkürzung. Die Flächenintegrale entsprechen in etwa denen vor

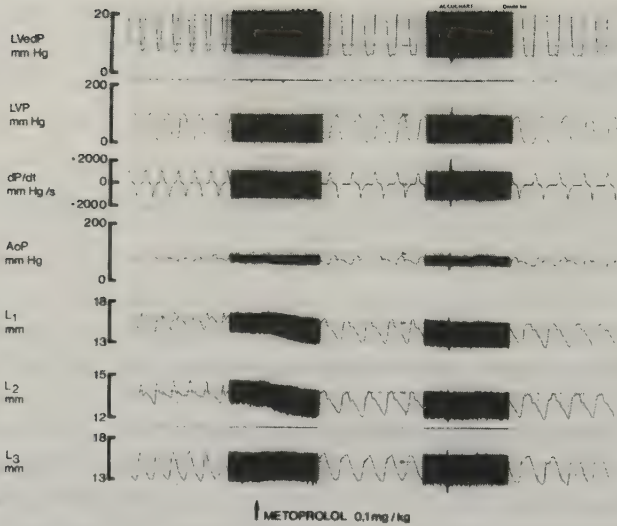


Abb. 13: Die Wirkung der Initialdosis von 0,1 mg/kg KG METOPROLOL auf einzelne Parameter der Globalfunktion sowie das regionale Kontraktionsverhalten des ischämischen, marginalen und normal perfundierten Myokardsegments. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Applikation des METOPROLOL.

Die Originalregistrierungen zeigen auf der linken Seite die Funktionsmuster nach kritischer Stenosierung der LAD und rechts nach dem Pfeil die Restitution der aktiven Verkürzung in den abhängigen Segmenten L_1 und L_2 .

LVedP	enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
LVP	Druck im linken Ventrikel
dp/dt	Druckänderungsgeschwindigkeit
AoP	Druck in der Aorta ascendens
L_1	Längenänderung des ischämischen Myokardsegments
L_2	Längenänderung des marginalen Myokardsegments
L_3	Längenänderung des Kontrollsegments

(Erklärung im Text).

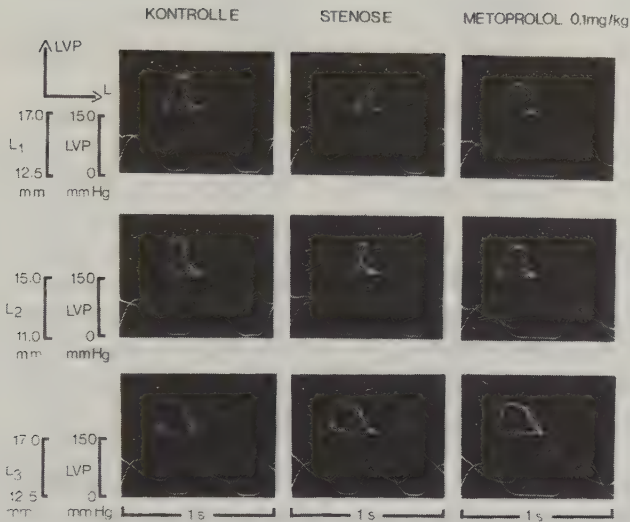


Abb. 14: Drucklängendiagramme des ischämischen (L_1), marginalen (L_2) und normal perfundierten (L_3) Myokardsegments vor Stenosierung der LAD (linke Bildreihe), nach Stenosierung der LAD (mittlere Bildreihe) und nach der daraufhin applizierten Initialdosis von 0,1 mg/kg KG METOPROLOL (rechte Bildreihe). Jedes Diagramm erfaßt kumulativ die Herzzyklen im Zeitraum einer Sekunde.
(Erklärung im Text).

Stenosierung. Da das Oszillographenbild den Zeitraum einer Sekunde erfaßt, wird der negativ chronotrope Effekt durch eine Verringerung der dargestellten Zyklen im unteren Teil der Abbildung unmittelbar ersichtlich.

Demgegenüber zeigt Abb. 15 bei vergleichbaren Ausgangsbedingungen den Effekt von 0,1 mg/kg KG PROPRANOLOL. Eine Zunahme der hämodynamisch wirksamen Kontraktion des unterperfundierten Segments L_1 während der Austreibungsphase ist nicht zu erkennen. Die EDL und die ESL steigen sowohl im ischämischen Areal (L_1) als auch in der Kontrollregion (L_3) an und signalisieren eine allgemeine Zunahme der enddiastolischen und endsystolischen Volumina des linken Ventrikels. Wie nach METOPROLOL kommt es zu einer Verringerung der Drücke sowie der Druckänderungsgeschwindigkeiten. Die aktive Verkürzung im Kontrollbereich wird nicht erkennbar beeinflußt.

Im folgenden werden die Ergebnisse der METOPROLOL- und PROPRANOLOL-Gruppe parallel anhand der gemessenen Parameter vorgestellt.

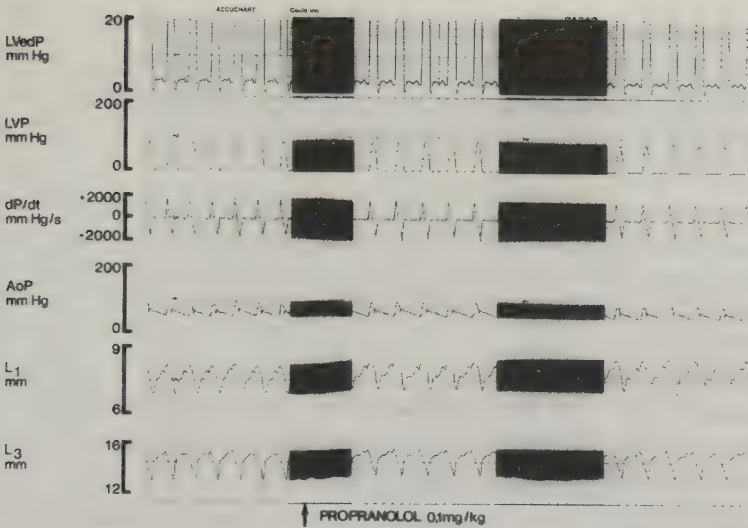


Abb. 15: Die Wirkung der Initialdosis von 0,1 mg/kg KG PROPRANOLOL auf einzelne Parameter der Globalfunktion sowie das regionale Kontraktionsverhalten des ischämischen und des normal perfundierten Myokardsegments. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Applikation des PROPRANOLOL. Die Originalregistrierungen zeigen auf der linken Seite die Funktionsmuster nach kritischer Stenosierung der LAD und rechts nach dem Pfeil das Kontraktionsverhalten nach PROPRANOLOL.

LVedP	enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
LVP	Druck im linken Ventrikel
dp/dt	Druckänderungsgeschwindigkeit
AoP	Druck in der Aorta ascendens
L ₁	Längenänderung des ischämischen Myokardsegments
L ₃	Längenänderung des Kontrollsegments
(Erklärung im Text).	

3.4. β 1-selektive/nichtselektive β -Rezeptorenblockade:
die Wirkung von METOPROLOL und PROPRANOLOL auf die globale
und regionale Myokardfunktion nach kritischer Stenosierung
der LAD

Die Observationen 1 - 7 auf der X-Achse der graphischen Darstellungen der Ergebnisse entsprechen den im experimentellen Protokoll beschriebenen Schritten (vgl. 2.5.).

Es werden für jeden Parameter die Ergebnisse nach Gabe von

a) METOPROLOL

b) PROPRANOLOL gegenübergestellt.

Die bereits in 3.2. referierten Ergebnisse der Observationen 1 und 2 werden im folgenden nur dann wiederholt, wenn dies für den Gesamtzusammenhang erforderlich erscheint.

Alle Signifikanzberechnungen beziehen sich auf die jeweiligen Meßwerte nach Stenosierung (Observation 2).

3.4.1. Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVedP)

a) METOPROLOL

Unter der Initialdosis von 0,1 mg/kg KG war gegenüber der Messung nach Stenosierung (Observation 2) ein leichter Abfall des LVedP zu beobachten ($6,3 \pm 0,9 \rightarrow 5,9 \pm 0,9$ mmHg), der sich im Verlauf der weiteren Beobachtungsintervalle mit steigender Dosierung bis 1,0 mg/kg KG (Observation 4 - 6) fortsetzte, ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Der Wert nach Öffnung der Stenose war mit $4,6 \pm 0,6$ mmHg niedriger als der zu Beginn des Versuchs bei intaktem Myokard gemessene ($5,6 \pm 0,6$ mmHg).

b) PROPRANOLOL

Auch in der P-Gruppe waren die Änderungen des LVedP zu keinen Zeitpunkt signifikant gegenüber dem Referenzwert nach Stenose. Nach der Initialdosis von 0,1 mg/kg KG (Observation 3) war keine Änderung des LVedP zu beobachten ($5,0 \pm 0,8 \rightarrow 5,0 \pm 0,9$ mmHg). Nach Öffnung der Stenose wurde wiederum der niedrigste Wert im Gesamtverlauf gemessen ($3,8 \pm 0,9$ mmHg).

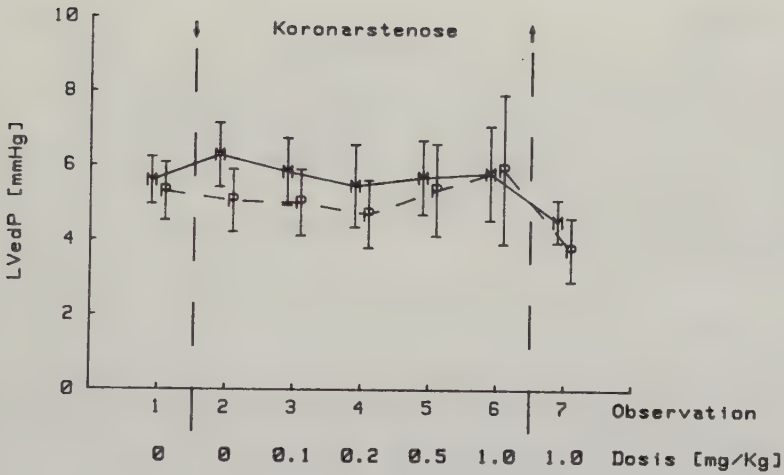


Abb. 16: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf den enddiastolischen Druck im linken Ventrikel (LVedP). (Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung ($\downarrow$) bzw. Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose.

3.4.2. Druck im linken Ventrikel (LVP)

a) METOPROLOL

Nach 0,1 mg/kg KG METOPROLOL nahm der Spitzendruck im linken Ventrikel nur geringfügig von 111 ± 4 auf 107 ± 4 mmHg ab (Observation 3). Auch im höheren Dosisbereich hielt sich der LVP in dieser Größenordnung, er betrug z. B. nach 0,5 mg/kg KG 108 ± 6 mmHg. Nach Öffnung der Stenose verblieb er bei 109 ± 5 mmHg.

Diese nur graduellen Unterschiede waren in keinem Fall statistisch signifikant.

b) PROPRANOLOL

Der LVP fiel nach 0,1 mg/kg KG PROPRANOLOL von 103 ± 4 auf 93 ± 4 mmHg. Dieser Druckabfall setzte sich beim nächsten Dosisschritt auf 89 ± 5 mmHg fort und erreichte hier Signifikanzniveau. Auch nach 0,5 mg/kg KG wurde ein signifikant niedrigerer LVP gemessen. Nach Öffnung der Stenose blieb der LVP mit 91 ± 5 mmHg gegenüber Observation 2 signifikant erniedrigt.

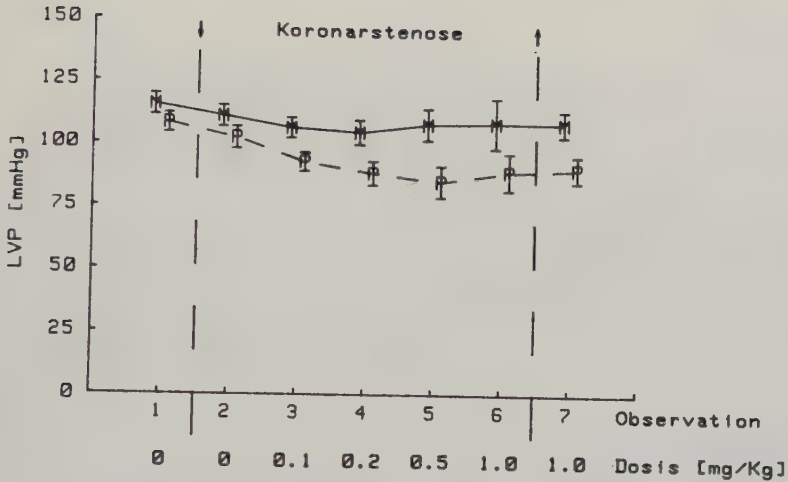


Abb. 17: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf den Druck im linken Ventrikel (LVP) (Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung ($\downarrow$) bzw. Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose.

3.4.3. Maximale Druckanstiegs- und Relaxationsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dP/dt max und dP/dt min)

a) METOPROLOL

Die erste Ableitung des Ventrikeldrucks nach der Zeit ergab gleichgerichtet mit der Verminderung des LVP und der HF in der Tendenz abnehmende Werte der maximalen Druckanstiegs- und Relaxationsgeschwindigkeit. Der Unterschied zum Kontrollwert nach Stenosierung war jedoch während der gesamten Versuchsdauer nicht signifikant. So fielen dP/dt max nach 0,1 mg/kg KG von 1.400 ± 90 auf 1.250 ± 80 mmHg/s und dP/dt min. von -1.750 ± 110 auf -1.620 ± 70 mmHg.

Nach Öffnung der Stenose betrug die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit 1.290 ± 110 mmHg/s, die maximale Relaxationsgeschwindigkeit -1.580 ± 100 mmHg/s.

b) PROPRANOLOL

Nach 0,1 mg/kg KG PROPRANOLOL wurde eine signifikante Verminderung des dP/dt max von 1.390 ± 90 auf 1.130 ± 80 mmHg beobachtet. Mit steigender Dosis verminderte sich die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit weiter; sie betrug z. B. nach 0,5 mg/kg KG 930 ± 60 mmHg/s.

Auch nach Öffnung der Stenose blieb sie bei einem Wert von 1.080 ± 80 mmHg/s gegenüber Observation 2 signifikant erniedrigt.

Die maximale Relaxationsgeschwindigkeit nahm im ersten Dosisintervall von -1.670 ± 190 auf -1.380 ± 100 mmHg/s ab. Die Abnahme erreichte erst in den folgenden 3 Dosisschritten statistische Signifikanz.

Nach Öffnung der Stenose stieg dP/dt min auf -1.300 ± 80 mmHg/s und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied mehr zum Referenzwert.

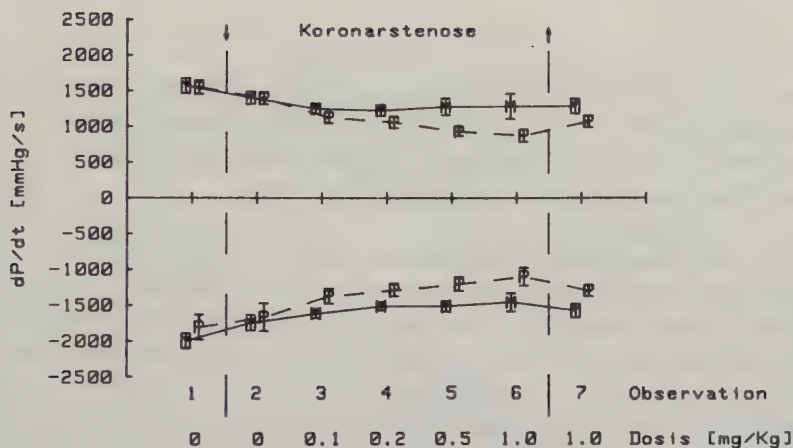


Abb. 18: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf die maximale Druckerstiegs- und Relaxationsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt_{max} und dp/dt_{min}) (Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Platzierung ($\downarrow$) und Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose

3.4.4. Mittlerer Aortendruck (AoPm) und koronarer Perfusionsdruck (CPP)

a) METOPROLOL

Nach der ersten Gabe von METOPROLOL (Observation 3) fiel der mittlere Aortendruck von 96 ± 4 auf 90 ± 3 mmHg. In den beiden nächsten Dosisschritten blieb er mit 89 ± 4 bzw. 89 ± 5 mmHg effektiv unverändert. Nach Öffnung der Stenose betrug der AoPm 90 ± 5 mmHg.

Der mittlere diastolische Aortendruck, der hier als Maß des koronaren Perfusionsdrucks herangezogen wurde, nahm von 89 ± 4 (Observation 2) auf 84 ± 4 mmHg (Observation 3) ab. Nach der zweiten und dritten Dosis blieb er mit 82 ± 5 und 82 ± 6 mmHg praktisch konstant; nach Reperfusion wurde ein Wert von 84 ± 5 mmHg gemessen.

Weder für die Werte des AoPm noch für die des CPP wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Observation 2 errechnet.

b) PROPRANOLOL

Bereits nach 0,1 mg/kg KG war die Abnahme des AoPm von 90 ± 4 auf 80 ± 3 mmHg statistisch signifikant. Auch in Observation 4 und 5 wurde bei Drücken von 76 ± 5 mmHg und 73 ± 6 mmHg ein signifikanter Unterschied zum Referenzwert gemessen. Nach Öffnung der Stenose blieb der AoPm mit 77 ± 5 mmHg signifikant erniedrigt.

Der CPP fiel nach der Initialdosis von 85 ± 5 auf 75 ± 4 mmHg. Bei den Druckwerten der beiden nächsten Dosisschritte von 71 ± 5 und 69 ± 7 mmHg war der Unterschied zu Observation 2 signifikant.

Nach Entfernung der Stenose betrug der CPP 73 ± 5 mmHg.

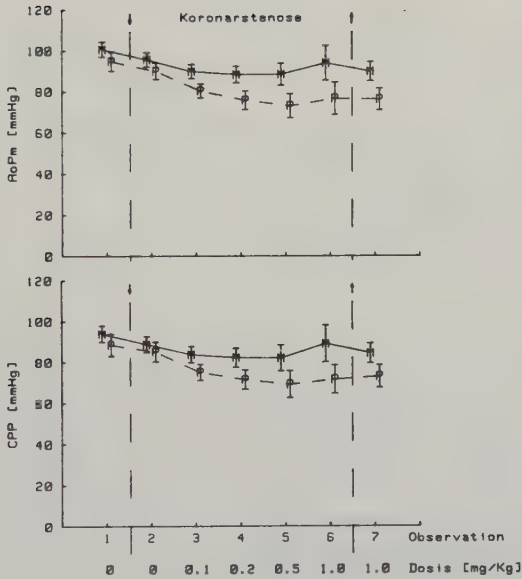


Abb. 19: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf den mittleren Aortendruck (AoPm) und dem koronaren Perfu-sionsdruck (CPP)
(Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung ($\downarrow$) bzw. Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose.

3.4.5. Herzfrequenz (HF)

a) METOPROLOL

Entsprechend den frequenzmodulierenden Eigenschaften β -adrenerger Rezeptoren bewirkte die β -Rezeptorenblockade mit 0,1 mg/kg KG METOPROLOL einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz um 20 % von 104 ± 6 auf $83 \pm 5 \text{ min}^{-1}$.

Mit Steigerung der Gesamtdosen bis 1,0 mg/kg KG verblieb die Herzfrequenz in dieser gegenüber der Messung nach Stenosierung signifikant erniedrigten Größenordnung (Observation 4 - 6).

Nach Öffnung der Stenose betrug die HF $70 \pm 4 \text{ min}^{-1}$ und war somit signifikant niedriger als in Observation 2.

b) PROPRANOLOL

Die erste Dosis von 0,1 mg/kg KG PROPRANOLOL hatte eine Abnahme der Herzfrequenz um 15 % von 108 ± 8 auf $92 \pm 8 \text{ min}^{-1}$ zur Folge; der Unterschied erreichte jedoch noch nicht Signifikanzniveau. Nach 0,2 mg/kg KG war der Abfall der HF auf nunmehr $89 \pm 7 \text{ min}^{-1}$ statistisch signifikant. In der Tendenz nahm auch in dieser Gruppe die HF weiter ab; der Unterschied zum Referenzwert blieb signifikant.

Nach Öffnung der Stenose betrug die HF $77 \pm 8 \text{ min}^{-1}$.

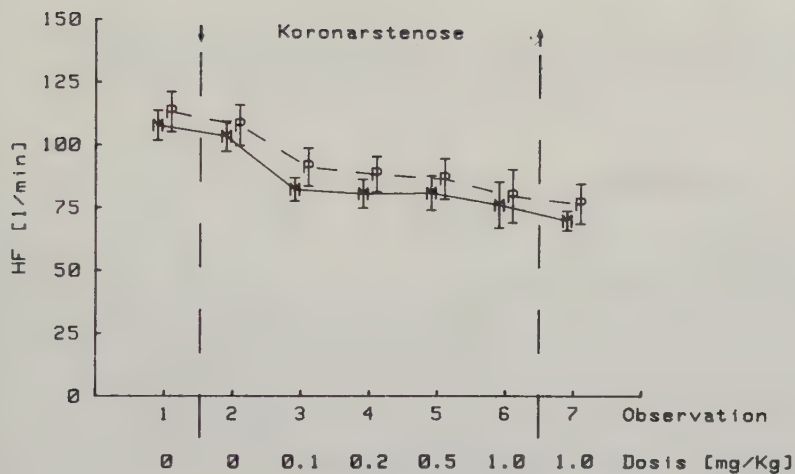


Abb. 20: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf die Herzfrequenz (HF) (Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung (↓) bzw. Eröffnung (↑) der Koronarstenose.

3.4.6. Schlagvolumen (SV) und Herzzeitvolumen (HZV)

Da in das HZV mit dem SV und der HF zwei Größen eingehen, die durch eine β -Rezeptorenblockade möglicherweise in unterschiedlicher Richtung beeinflusst werden, erfolgt eine getrennte Betrachtung des SV und des HZV.

3.4.6.1. Schlagvolumen

a) METOPROLOL

Infolge der regionalen Hypokinesie zeigte das SV einen allerdings nicht signifikanten Abfall vom Ausgangswert zum Meßwert nach Stenose ($16,8 \pm 1,4 \rightarrow 15,5 \pm 1,5$ ml). Nach β -Blockade stieg das SV an, z. B. auf $17,5 \pm 1,7$ ml in Observation 3 bzw. $19,0 \pm 2,1$ ml in Observation 4. Nach Öffnung der Stenose wurde ein SV von $18,1 \pm 2,6$ ml gemessen. Alle Änderungen waren im Vergleich zum Referenzwert statistisch nicht signifikant.

b) PROPRANOLOL

Auch in der P-Gruppe bewirkte die Stenose eine Abnahme des SV ($15,6 \pm 2,1 \rightarrow 14,8 \pm 2,0$ ml). Nach der Dosis 1 stieg das SV geringfügig auf $15,2 \pm 2,2$ ml, nach den weiteren Dosen wurde z. B. in Observation 4 ein SV von $14,8 \pm 2,3$ ml, in Observation 5 ein SV von $13,2 \pm 2,3$ ml ermittelt.

Nach Reperfusion betrug das SV $17,0 \pm 2,6$ ml.

Statistische Signifikanz gegenüber Observation 2 konnte in keinem Fall errechnet werden.

3.4.6.2. Herzzeitvolumen

a) METOPROLOL

Nach der durch die Stenosierung der LAD induzierten Abnahme des HZV ($1,9 \pm 0,2 \rightarrow 1,6 \pm 0,2$ l/min) ergab die β -Blockade einen weiteren Rück-

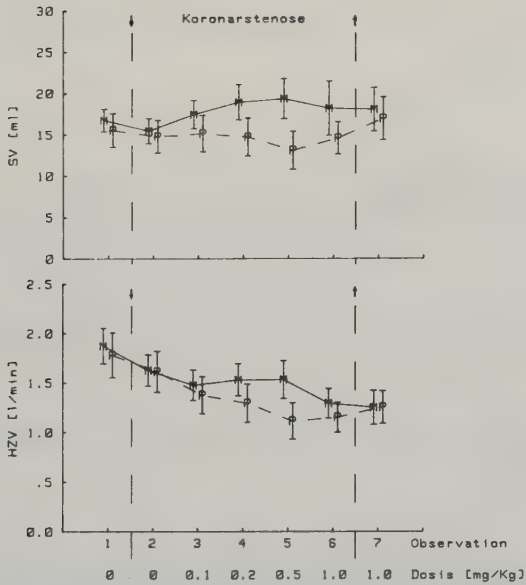


Abb. 21: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf das Schlagvolumen (SV) und das Herzzeitvolumen (HZV) (Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung (↓) bzw. Eröffnung (↑) der Koronarstenose.

gang auf $1,5 \pm 0,2$ l/min, wobei offensichtlich die Zunahme des SV von der stärkeren Abnahme der HF kompensiert wurde.

In Observation 4 und 5 blieb das HZV mit einem Wert von $1,5 \pm 0,2$ l/min konstant.

Nach Öffnung der Stenose wurde ein HZV von $1,3 \pm 0,2$ l/min bestimmt. Für diesen Parameter wurden über die gesamte Meßperiode signifikante Änderungen nicht errechnet.

b) PROPRANOLOL

Das nach Stenosierung von $1,8 \pm 0,2$ auf $1,6 \pm 0,2$ l/min gesunkene HZV nahm nach der ersten Dosis PROPRANOLOL weiter auf $1,4 \pm 0,2$ l/min ab. Diese fallende Tendenz setzte sich mit den nächsten Dosisschritten fort, in Observation 5 wurde z. B. ein HZV von $1,1 \pm 0,2$ l/min gemessen. Nach Entfernung der Stenose wurde ein HZV von $1,3 \pm 0,2$ l/min ermittelt. Auch in der P-Gruppe waren die Änderungen statistisch nicht signifikant.

3.4.7. Blutfluß im Ramus interventrikularis anterior (LAD) der linken Koronararterie

a) METOPROLOL

Der gegenüber dem Ruhefluß ($30,3 \pm 2,5$ ml/min) durch die Stenosierung signifikant erniedrigte Koronarfluß nahm nach 0,1 mg/kg KG METOPROLOL geringfügig ab ($14,9 \pm 2,5 \rightarrow 13,8 \pm 2,4$ ml/min). In dieser Größenordnung blieb der Koronarfluß auch während der nächsten Dosisschritte; keiner der nach METOPROLOL gemessenen Werte unterschied sich signifikant vom Referenzwert.

Nach Öffnung der Stenose war ein signifikanter Anstieg auf $21,6 \pm 1,8$ ml/min zu beobachten.

b) PROPRANOLOL

Der Referenzwert nach Stenosierung betrug $19,1 \pm 2,7$ ml/min und unterschied sich signifikant vom Ruhefluß ($39,4 \pm 4,7$ ml/min).

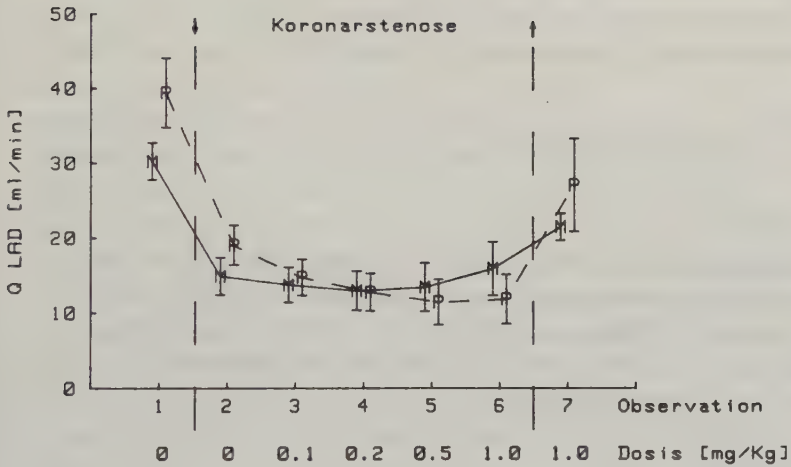


Abb. 22: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf den Blutfluß im Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie (Q_{LAD}) (Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung ($\downarrow$) bzw. Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose.

Nach β -Blockade mit PROPRANOLOL nahm der Koronarfluß mit steigenden Dosen in der Tendenz deutlich ab, ohne daß diese Werte von der Flußrate bei Observation 2 signifikant unterschiedlich waren (Observation 3: $14,8 \pm 2,4$, Observation 4: $12,8 \pm 2,5$ ml/min).

Nach Entfernung der Stenose stieg der Koronarfluß auf $27,2 \pm 6,2$ ml/min.

3.4.8. Zentralvenöser Druck (ZVP)

a) METOPROLOL

Die Änderungen des ZVP waren während des gesamten Versuchsablaufs bei fallender Tendenz sehr gering. Nach $0,1$ mg/kg KG war der Wert des ZVP $4,1 \pm 0,5$ mmHg bei vorher $4,5 \pm 0,5$ mmHg (Observation 2). Bei Observation 6 wurde ein ZVP von $3,9 \pm 0,5$ mmHg und nach Reperfusion ein solcher von $3,7 \pm 0,6$ mmHg ermittelt.

b) PROPRANOLOL

Auch hier waren die Änderungen des ZVP nicht groß, die Tendenz war jedoch steigend. Nach PROPRANOLOL nahm der ZVP nach dem ersten Dosisschritt von $4,6 \pm 0,3$ auf $4,9 \pm 0,4$ mmHg zu. Der höchste Wert war $6,0 \pm 0,5$ mmHg (Observation 5), der ZVP nach Öffnung der Stenose betrug $5,9 \pm 0,5$ mmHg.

Für beide Gruppen wurden in keiner Observation signifikante Änderungen gegenüber dem Referenzwert errechnet.

3.4.9. Schlagarbeit (SW) und Minutenarbeit (MW)

a) METOPROLOL

Die durch die LAD-Stenose erzeugte regionale Hypokinesie dokumentierte sich auch in einer Erniedrigung der Schlagarbeit von $2,5 \pm 0,3 \times 10^6$ auf $2,1 \pm 0,3 \times 10^6$ dyn cm (n.s.).

Nach β -Blockade kam es zu einer Zunahme des SW auf $2,3 \pm 0,3 \times 10^6$ dyn cm in Observation 3 bzw. $2,5 \pm 0,4 \times 10^6$ dyn cm in Observation 4, die in den weiteren Dosisschritten erhalten blieb bzw. sich fortsetzte.

Die SW nach Öffnung der Stenose betrug $2,6 \pm 0,4 \times 10^6$ dyn cm.

MW fiel nach Stenosierung von $266 \pm 32 \times 10^6$ auf $229 \pm 27 \times 10^6$ dyn cm min^{-1} . Nach 0,1 mg/kg KG METOPROLOL übertraf offensichtlich bilanzmäßig der Abfall der Herzfrequenz die Zunahme der Schlagarbeit: MW nahm auf $197 \pm 25 \times 10^6$ dyn cm min^{-1} ab und bewegte sich nach den folgenden Dosen mit einer gewissen Schwankungsbreite in dieser Größenordnung.

Für die Observation 7 nach Öffnung der Stenose errechnete sich ein Wert von $177 \pm 27 \times 10^6$ dyn cm min^{-1} .

Weder für die Schlagarbeit noch für die Minutenarbeit wurden signifikante Unterschiede der einzelnen Werte zu denen der Observation 2 errechnet.

b) PROPRANOLOL

Auch in der P-Gruppe war nach Stenosierung ein Abfall der Schlagarbeit zu beobachten ($2,1 \pm 0,2 \rightarrow 1,9 \pm 0,2 \times 10^6$ dyn cm).

Die β -Blockade mit PROPRANOLOL bewirkte eine weitere Abnahme der Schlagarbeit; z.B. ergab sich für Observation 3 ein Wert von $1,8 \pm 0,3 \times 10^6$ dyn cm, für Observation 4 ein Wert von $1,7 \pm 0,3 \times 10^6$ dyn cm.

Der Wert nach Entfernung der Stenose betrug $2,0 \pm 0,4 \times 10^6$ dyn cm. Ein signifikanter Unterschied zum Referenzwert konnte in keinem Fall festgestellt werden.

Bei der Minutenarbeit zeigte sich wiederum ein gewisser Abfall nach Stenosierung ($247 \pm 30 \rightarrow 214 \pm 27 \times 10^6$ dyn cm min^{-1}).

Parallel zur Verminderung der HF und der in dieser Gruppe gleichgerichteten Abnahme der SW verringerte sich die Minutenarbeit als deren

Produkt nach β -Blockade mit PROPRANOLOL weiter; sie betrug in Observation 3 $167 \pm 24 \times 10^6 \text{ dyn cm min}^{-1}$. In Observation 4 ($147 \pm 25 \times 10^6 \text{ dyn cm min}^{-1}$) war die MW gegenüber Observation 2 signifikant erniedrigt. Auch am Ende des Versuchs errechnete sich eine signifikant niedrigere MW ($145 \pm 20 \times 10^6 \text{ dyn cm min}^{-1}$).

3.4.10. Regionale Myokardfunktion

3.4.10.1. Kontraktionsamplitude und definierte Längen des ischämischen Myokardsegments (ΔL_{ej} , EDL_1 , ESL_2)

a) METOPROLOL

Die hämodynamisch wirksame Kontraktionsamplitude des ischämischen Segments L_1 während der Ejektionsphase, ausgedrückt in Prozent der zugehörigen enddiastolischen Länge, betrug nach Stenosierung $4,5 \pm 0,7 \%$ gegenüber einer Verkürzung von $8,8 \pm 0,7 \%$ zu Beginn des Versuchs ($p < 0,005$). Nach $0,1 \text{ mg/kg KG}$ nahm die Kontraktionsamplitude ΔL_{ej} signifikant um 73% auf $7,8 \pm 0,7 \%$ zu ($p < 0,005$). Der Wert nach $0,2 \text{ mg/kg KG}$ (Observation 4) lag mit $8,4 \pm 1,1 \%$ um 87% höher als der Referenzwert der Observation 2. Für Observation 5 ergab sich eine Verkürzung von $6,9 \pm 1,2 \%$, für Observation 6 ein ΔL_{ej} von $7,7 \pm 1,4 \%$. Nach Öffnung der Stenose betrug die Kontraktionsamplitude $9,3 \pm 0,7 \%$. Alle Werte unterschieden sich signifikant von der Bezugsgröße (Observation 2).

Die enddiastolische Länge zeigte während der vier Dosisschritte keine gerichteten Veränderungen: gegenüber dem Referenzwert von 100% nach Stenosierung auf den alle enddiastolischen Längen bezogen wurden, betrug sie in den Observationen 3 - 6 $99,4 \pm 0,5 \%$, $99,7 \pm 0,7 \%$, $100,2 \pm 0,6 \%$ und $99,4 \pm 1,1 \%$. Nach Entfernung der Stenose ergab sich ein Wert von $96,4 \pm 0,5 \%$ gegenüber $95,7 \pm 0,5 \%$ zu Beginn des Versuchs.

Obwohl in den vorliegenden Versuchen die endsystolische Länge überwiegend nicht mit der minimalen Segmentlänge während des Kontraktionszyklus übereinstimmte, sondern zum Ende der Ventrikelsystole bereits wieder eine Zunahme der Segmentlänge erfolgte, war doch im Vergleich zu der EDL_1 nach Applikation von $0,1 \text{ mg/kg KG}$ METOPROLOL eine relativ größere Abnahme der ESL_1 zu beobachten ($100 \% \rightarrow 96,8 \pm 1,3 \%$). In Observation 4 wurde eine ESL_1 von $97,0 \pm 1,9 \%$ gemessen, die Werte der Observationen 5 und 6 waren höher. Nach Öffnung der Stenose ging die ESL_1 auf $92,6 \pm 1,4 \%$ zurück im Vergleich zu $93,2 \pm 1,1 \%$ zu Beginn des Versuchs (Observation 1).

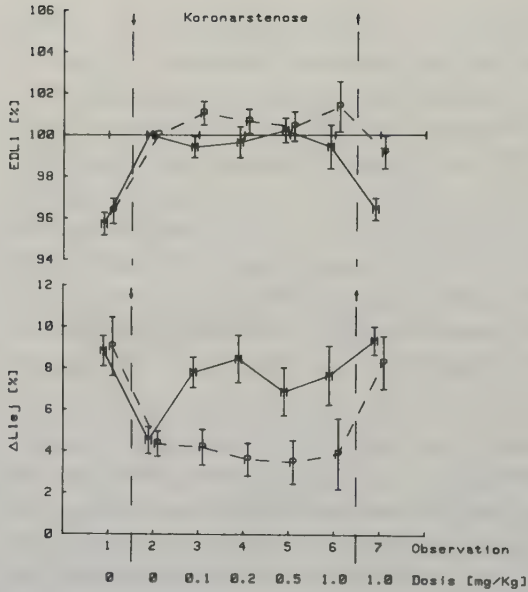


Abb. 23: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf die enddiastolische Länge (EDL_1) und die Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase (ΔL_{1ej}) des ischämischen Myokardsegments (Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung ($\downarrow$) bzw. Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose.

b) PROPRANOLOL

Die Kontraktionsamplitude nach Stenosierung in der P-Gruppe belief sich auf $4,4 \pm 0,6$ % im Gegensatz zu $9,0 \pm 1,4$ % vor Stenosierung ($p < 0,005$).

Nach $0,1$ mg/kg KG PROPRANOLOL blieb sie nahezu unverändert (Observation 3: $4,2 \pm 0,9$ %) und fiel mit steigenden Dosen deutlich, aber statistisch nicht signifikant ab: so betrug der Wert für Observation 4 $3,6 \pm 0,8$ %, für Observation 5 $3,5 \pm 1,1$ % und für Observation 6 $3,9 \pm 1,7$ %.

Nach Entfernung der Stenose nahm ΔL_{ej} signifikant ($p < 0,005$) auf $8,3 \pm 1,3$ % zu.

Die EDL_1 blieb auch nach Gabe von PROPRANOLOL nahezu stabil; sie bewegte sich allerdings über der Referenzmarke von 100 % zwischen $100,4 \pm 0,7$ % (Observation 5) und $101,4 \pm 1,2$ % (Observation 6).

Nach Öffnung der Stenose wurde ein Rückgang der EDL_1 auf $99,2 \pm 0,8$ % beobachtet gegenüber einem Wert von $96,3 \pm 0,6$ % zu Beginn des Versuchs.

Die ESL_1 nahm im Verlauf der Applikation von PROPRANOLOL zu. Sie betrug $100,5 \pm 1,3$ % nach $0,1$ mg/kg KG PROPRANOLOL und stieg bis auf $103,6 \pm 2,2$ % in Observation 6.

Verglichen mit einer ESL_1 von $95,3 \pm 1,1$ % am Anfang des Experiments war die ESL_1 nach Reperfusion mit $97,7 \pm 1,6$ % erhöht.

3.4.10.2. Kontraktionsamplitude und definierte Längen des marginalen Segments der METOPROLOL-Gruppe (ΔL_{2ej} , EDL_2 , ESL_2)

Die intermediäre Lokalisation des marginalen Segments spiegelte sich im Grad der Einschränkung nach Stenosierung wider: ΔL_{2ej} fiel um 25% von $7,2 \pm 0,6$ % auf $5,4 \pm 0,8$ %.

Nach $0,1$ mg/kg KG METOPROLOL nahm die Kontraktionsamplitude um 35 % auf $7,3 \pm 0,6$ % signifikant zu. Dieser Anstieg setzte sich in den nächsten Dosisstufen fort. In Observation 4 wurde mit einem ΔL_{2ej} von $8,3 \pm 0,8$ % ein Wert gemessen, der die Kontraktionsamplitude vor Stenosierung um 15 % übertraf. Die Verkürzungsamplituden in Observation 5 bzw. Observation 6

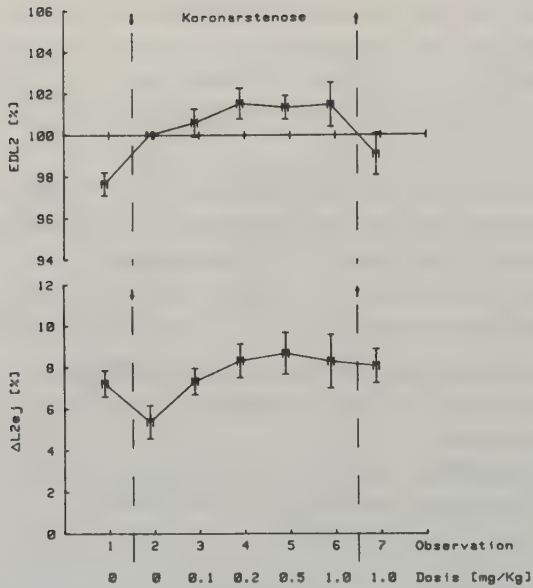


Abb. 24: Die Wirkung von METOPROLOL (M) auf die enddiastolische Länge (EDL₂) und die Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase ΔL_{2ej} des marginalen Segments der METOPROLOL-Gruppe.

(Mittelwerte $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung ($\downarrow$) bzw. Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose.

betrugen $8,7 \pm 1,0$ % bzw. $8,3 \pm 1,3$ %.

Nach Öffnung der Stenose belief sich ΔL_{2ej} auf $8,0 \pm 0,8$ %.

Die EDL_2 zeigte nach der stenosebedingten Zunahme von $97,7 \pm 0,6$ % auf 100 % unter β -Blockade eine geringfügig ansteigende Tendenz und bewegte sich über dem 100 %-Referenzwert zwischen $100,6 \pm 0,7$ % (Observation 3) und $101,5 \pm 1,1$ % (Observation 6).

Nach Reperfusion ging die EDL_2 auf $99,1 \pm 1,0$ % zurück.

Die ESL_2 blieb nach 0,1 mg/kg KG METOPROLOL in der Größenordnung des Referenzwertes; für Observation 3 ergab sich ein Wert von $99,9 \pm 0,9$ %.

Auch in den folgenden Dosisschritten bewegte sich die ESL um 100 %.

Nach Öffnung der Stenose wurde eine ESL von $96,8 \pm 0,9$ % bestimmt; der Vergleichswert vor Stenosierung war $96,3 \pm 0,5$ %.

3.4.10.3. Kontraktionsamplitude und definierte Längen des Kontrollsegments (ΔL_{3ej} , EDL_3 , ESL_3)

a) METOPROLOL

In Obereinstimmung mit seiner von der regionalen Unterperfusion unbeeinflussten Lage wurde im Kontrollsegment nach Stenosierung eine geringe kompensatorische Zunahme des ΔL_{3ej} gemessen ($8,4 \pm 0,8$ % $\rightarrow$ $8,7 \pm 0,7$ %).

Nach β -Blockade mit METOPROLOL erfolgte initial eine nochmalige Steigerung der Kontraktionsamplitude auf $9,4 \pm 0,8$ %.

Nach Entfernung der LAD-Stenose wurde im nichtbetroffenen Areal eine Verkürzung von $8,4 \pm 0,8$ % bestimmt.

Es ergab sich für keinen Wert ein signifikanter Unterschied zu Observation 2.

Auch die EDL des Kontrollsegments zeigte nach Stenosierung eine gewisse Zunahme ($98,2 \pm 0,3$ % $\rightarrow$ 100 %) und verblieb nach METOPROLOL mit geringen Variationen über der Referenzmarke 100 %; der höchste Wert wurde in Observation 6 mit $102,3 \pm 0,8$ % ermittelt.

Nach Wegfall der Stenose betrug die EDL_3 $100 \pm 0,6$ %.

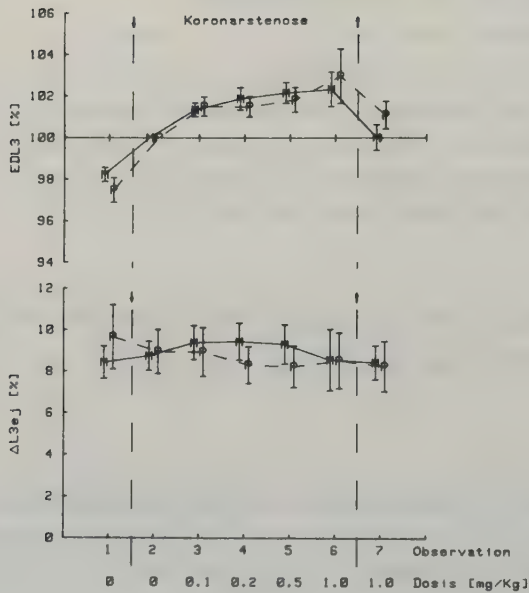


Abb. 25: Die Wirkung von METOPROLOL (M) und PROPRANOLOL (P) auf die enddiastolische Länge (EDL_3) und Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase (ΔL_{3ej}) des Kontrollsegments.
(Mittelwert $\pm$ SEM)

Die Pfeile signalisieren die Plazierung ($\downarrow$) bzw. Eröffnung ($\uparrow$) der Koronarstenose.

Eindeutig gerichtete Änderungen der ESL_3 nach METOPROLOL waren nicht erkennbar; die ESL_3 bewegte sich knapp über 100 %.

Nach Öffnung der LAD-Stenose wurde eine ESL_3 von $98,4 \pm 1,0$ % gegenüber dem Ausgangswert von $96,5 \pm 0,6$ % bestimmt.

b) PROPRANOLOL

Im Kontrollsegment waren nach PROPRANOLOL keine signifikanten Änderungen der Kontraktionsamplitude ΔL_{3ej} zu registrieren. Nach der Initialdosis blieb ΔL_{3ej} gleich ($8,9 \pm 1,1 \rightarrow 8,9 \pm 1,2$ %), mit steigender Dosis wurde eine abnehmende Tendenz verzeichnet, z.B. in Observation 4: $8,3 \pm 0,9$ %.

ΔL_{3ej} belief sich nach Entfernung der Stenose auf $8,2 \pm 1,2$ % bei einer Kontraktionsamplitude von $9,7 \pm 1,6$ % zu Beginn des Versuchs.

Die EDL_3 verblieb nach einem Anstieg in Observation 2 ($97,5 \pm 0,6$ % $\rightarrow$ 100 %) während der 4 Dosisschritte über dem Referenzwert (z.B. in Observation 3: $101,5 \pm 0,5$ %). Nach Öffnung der Stenose in Observation 7 betrug die EDL_3 $101,1 \pm 0,7$ %.

Auch die ESL_3 nahm nach PROPRANOLOL über den Referenzwert zu; nach der ersten Dosis wurde eine ESL_3 von $101,1 \pm 0,5$ % ermittelt.

Am Ende des Versuchs ohne Stenose betrug sie $99,6 \pm 1,3$ % im Vergleich zu $96,4 \pm 1,1$ % bei Beginn des Experiments.

4.

DISKUSSION

4.1. Wertung der Methodik

4.1.1. Tiermaterial, Versuchsablauf und Narkose

In den vorliegenden experimentellen Untersuchungen wurden Hunde als Versuchstiere verwandt; zum einen, da alle mitgeteilten vergleichbaren Versuchsreihen (23, 80, 135, 136, 137, 139) mit Hunden durchgeführt wurden. Weiterhin ist das Hundemodell sowohl insgesamt in der kardio-vaskulären Forschung wie auch im eigenen Labor technisch am besten etabliert. Pilotversuche mit Schweinen ergaben wegen der ausgeprägten Vulnerabilität des Schweinemyokards und anaesthesiologischer Probleme für diese Fragestellung nicht hinreichend stabile Versuchsbedingungen. Der vielfach gegen das Hundemodell eingewandten gut entwickelten Kollateralversorgung des Hundeherzens wurde insoweit Rechnung getragen, als aufgrund der mindestens 20-minütigen Beobachtungszeit nach Setzen der definitiven Koronarstenose bei stabilen Fluß- und Funktionsparametern eine Öffnung präexistenter Kollateralen unmittelbar im Anschluß an die Stenosierung bzw. vor Erreichen des funktionellen "steady state" angenommen werden darf. Der Nachweis einer stabilen Dysfunktion im abhängigen Myokardareal beweist, daß die Versorgung über das stenosierte Koronargefäß zusammen mit dem Kollateralsystem nicht ausreicht.

Schaper (122) wies im übrigen darauf hin, daß ein klinisches Infarkt-ereignis häufig nach längerer Krankheitsgeschichte eintritt und die Kollateraldurchblutung des Menschenherzens dann höher ist als beim akuten Koronarverschluß des Hundes. Er zieht aus eigenen Beobachtungen im Vergleich mit Untersuchungen von Flameng (42) den Schluß, daß die Kollateraldurchblutung von Patienten, bei denen ein aortokoronarer Bypass angelegt wurde, wesentlich größer ist als die Kollateraldurchblutung des Hundeherzens.

In unseren Untersuchungen wurde die kritische Koronarstenose analog einer proximalen LAD-Stenose bei koronarer Herzkrankheit gesetzt. Geht man davon aus, daß bei der koronaren Herzkrankheit des Menschen in individuell unterschiedlichem Ausmaß eine Kollateralversorgung vorliegt, die allerdings bei Auftreten einer klinischen Angina-pectoris-Symptomatik regional nicht ausreicht, eine suffiziente Perfusion aufrechtzuhalten, so entspricht dies den hier vorliegenden Versuchsbedingungen.

Für die gegebene Fragestellung erschien das akute Experiment im Vergleich zu einem chronischen Tiermodell nach Abwägung der jeweiligen Limitationen überlegen. Im Akutversuch ist die Stabilität der Koronarstenose als Angelpunkt dieser Untersuchungen jederzeit überprüfbar und gewährleistet, die Randbedingungen sind kontrolliert; lokale mechanische Artefakte, die bei chronisch-instrumentierten Tieren in Betracht kommen, entfallen. Der Einfluß zentralnervös ausgelöster Regulationsvorgänge und humoraler Streßfaktoren wird weitgehend ausgeschaltet.

Zur Narkose wurde nach Einleitung durch Pentobarbital-Natrium das von Kettler et al. (72) beschriebene Verfahren mit dem Morphinderivat Piritramid und einer Beatmung mit 50 %-O₂/50 %-N₂O in Verbindung mit dem Muskelrelaxans Pancuronium verwendet. Erfahrungen unseres Labors im Laufe einer großen Zahl experimenteller Studien (53, 54, 55, 56, 57) bestätigen das von Kettler berichtete Fehlen eines signifikanten Einflusses dieser Narkosemethode auf die Herzfunktion. Eine relative Bradykardie, wie sie von Kettler vereinzelt beobachtet wurde, trat während dieser Studie bei Ausgangsfrequenzen von $108 \pm 6 \text{ min}^{-1}$ in der METOPROLOL- und $113 \pm 8 \text{ min}^{-1}$ in der PROPRANOLOL-Gruppe nicht auf.

4.1.2. Meßtechnik zur Erfassung der globalen Kreislauffunktion

Die zur Bestimmung der globalen Funktionsparameter verwandten Katheterspitzenmanometer und elektromagnetischer Strömungsmesser kamen entsprechend den an anderer Stelle (53) bereits beschriebenen Kautelen

zum Einsatz; ihre Stabilität und Meßgenauigkeit wurde dort bereits diskutiert. Demnach kann bei der Druckmessung mit Katheterspitzenmanometern auch unter der Annahme wesentlich längerer Versuchszeiten als in der vorliegenden Serie von einem Fehlerwert unter 1 % ausgegangen werden. Der Fehler der elektromagnetischen Strömungsmessung beträgt bis zu 5 % (92).

4.1.3. Messung des regionalen Kontraktionsverhaltens mit dem Ultraschall-Laufzeitverfahren

Die Entwicklung des Ultraschall-Laufzeitverfahrens und seine Adaptation zur regionalen Kontraktionsanalyse des Herzens wurde schon andernorts ausführlich beschrieben. Die Wertigkeit dieser Methode wurde dort mit anderen klinischen und experimentellen Techniken verglichen (53). Die geringe Größe (< 2 mm) der im eigenen Labor hergestellten piezoelektrischen Kristalle ermöglicht in Verbindung mit der angegebenen Implantationstechnik eine Anwendung nach beliebigen Kontraktionsvektoren in verschiedenen Arealen und Schichten (subepikardial und subendokardial) des Myokards. Eine Analyse der Papillarmuskelbewegung in situ konnte erstmalig mit dieser Methode durchgeführt werden (55). Auch im rechten Ventrikel sind regionale Kontraktionsuntersuchungen z.B. zur Evaluierung der myokardmechanischen Auswirkungen nach Implantation eines starren Trikuspidalklappenrings (57) möglich. Das Ultraschall-Laufzeitverfahren bietet sich darüberhinaus zur Anwendung in nahezu jedem biologischen Gewebe zur Erfassung von dynamischen Abstandsänderungen an, neuerdings beispielsweise mit nochmals miniaturisierten Meßgebern für die Bestimmung epikardialer Koronargefäßdurchmesser (140).

Theoretisch sind beliebige Segmentlängen zwischen 2 und 100 mm durch entsprechende Plazierung der Kristalle möglich. In der vorliegenden Versuchsreihe wurden Abstände von 5 bis 20 mm nach den anatomischen Vorgaben des jeweiligen Versuchstiers (absolute Herzgröße, Gefäßanatomie, Lage der Segmente zur LAD) gewählt, um eine weitgehend eindimensionale Meßstrecke zu erhalten. Die daraus hervorgehenden Funktionskurven re-

präsentieren ihrerseits Summenvektoren von verschiedenen gerichteten Einzelkontraktionen und können als eine Annäherung an die definierten Verhältnisse beim Papillarmuskel gelten. Sie sind durch die subendokardiale Platzierung der Meßgeber in geringen Abständen zum einen überwiegend frei von projektionsbedingten Verzerrungen, zum anderen erfassen sie aber die Auswirkung von Änderungen der Gesamtventrikelgeometrie, z.B. infolge von Volumen- oder Druckbelastung auf den gewählten linearen Kontraktionsvektor.

Die Genauigkeit einer Meßmethode wird bestimmt von den äußeren Bedingungen ihres Einsatzes und von den inhärenten technischen Limitationen. Für die exakte Implantation und stabile Lage der piezoelektrischen Kristalle im Myokard bilden ihre geringe Masse, die hohe Flexibilität der zuführenden Leitungen und die spannungs- und fixationsfreie Platzierung ausgezeichnete Voraussetzungen. Versuche an Hunden mit chronisch implantierten Meßfühlern der Arbeitsgruppen von Theroux und Vatner (135, 136, 139) belegen zudem die Stabilität einmal gewählter Myokardsegmente über einen langen Zeitraum.

Die lokale Traumatisierung durch die Implantate ist bei sorgfältiger Handhabung minimal und erlaubt sogar eine Anwendung im Rahmen aortokoronarer Bypass-Operationen an geeigneten Patienten zur objektiven Quantifizierung des Erfolgs der Revaskularisation (53).

Durch die von Heimisch (60) neu entwickelten zylindrischen Kristalle mit einer Schallabstrahlung von 360° können problemlos Muskelsegmente in anatomisch schwierigen Positionen definiert werden, die mit den herkömmlichen Linsen mit einem Schallkegel von 45° nur nach wiederholter akkurater Ausrichtung artefaktfrei darstellbar sind. Weiterhin gestatten sie die Erstellung kohärenter Kontraktionsvektoren zur Analyse von zwei- und theoretisch auch dreidimensionalen Veränderungen der myokardialen Wandgeometrie.

Seitens der Meßelektronik entsteht durch die Schaltzeiten ein statischer, systembedingter Fehler von maximal $200\text{ }\mu\text{m}$, der eliminiert wird. Ein dynamischer Fehler kann in einer Größenordnung von maximal $75\text{ }\mu\text{m}$ auftreten durch das theoretisch mögliche Wandern des Triggerimpulses, der den Meßvorgang der Ultraschall-Laufzeit abbricht, um höchstens

eine Viertelperiode. Die Instabilität der elektronischen Komponenten wurde in früheren Langzeitversuchen über die gesamte Versuchsdauer mit weniger als 0,05 mm bestimmt. Die Auflösung des Ultraschallgerätes liegt unter 50 μ m. Temperaturschwankungen im Bereich von $< 15^{\circ}\text{K}$ hatten auf die Meßgenauigkeit keinen Einfluß (vgl. 53).

Zusammenfassend stellt das Ultraschall-Laufzeitverfahren eine invasive Meßmethode dar, die mit einer bisher von keiner anderen klinischen oder experimentellen Technik erreichten Genauigkeit, Stabilität und Reproduzierbarkeit die Analyse des regionalen myokardialen Kontraktionsverhaltens unter physiologischen und pathologischen Bedingungen, sowohl wie in der vorliegenden Versuchsreihe in Form einer eindimensionalen Meßstrecke als auch theoretisch in den drei Ebenen des Raumes ermöglicht.

4.2. Der Funktionszustand des Myokards

4.2.1. Die Determinanten der globalen Myokardfunktion und ihre Bedeutung für die myokardiale Energiebilanz

Wie einleitend ausgeführt wurde, liegt den klinischen Symptomen der koronaren Herzkrankheit pathophysiologisch eine Energiebilanzstörung zugrunde. Die Diskussion des Erfolgs einer Pharmakotherapie hat daher eine Definition des myokardialen Funktionszustandes zur Voraussetzung, der den Energiebedarf determiniert.

Aus der Ausgabe des Herzens, nichtoxygeniertes Blut den Lungen und oxygeniertes Blut der Peripherie entsprechend dem wechselnden metabolischen Bedarf (21) zuzuführen, aus den anatomischen und physiologischen Prämissen und der komplexen Regulation dieses Systems leiten sich entsprechende Determinanten ab, die den regelrechten Funktionszustand des Herzens bestimmen und unter pathologischen Bedingungen limitieren. Bei Vorliegen einer regionalen Unterperfusion des Myokards steht dem von diesen Determinanten festgelegten Bedarf ein vom Grad der jeweiligen Perfusionseinschränkung bestimmtes Angebot gegenüber; die Größen von Angebot und Verbrauch sind durch eine gegenseitige Abhängigkeit verknüpft. Da das Herz zur Aufrechterhaltung seiner Funktion auf den aeroben Stoffwechsel zur Gewinnung der energiereichen Phosphate essentiell angewiesen ist und unterschiedliche Substrate unter aeroben Bedingungen nur geringe Differenzen im Sauerstoffverbrauch pro erzeugtes Mol ATP (109) ergeben, werden im folgenden die Energiebilanz und die Sauerstoffbilanz als synonyme Begriffe gebraucht.

Determinanten des myokardialen Funktionszustandes sind (21):

1. die myokardiale Wandspannung, die infolge der dreidimensionalen Ventrikelgeometrie aus der Beziehung zwischen Druck und Volumen resultiert. Den komplexen mathematischen Modellen, die zu ihrer Berechnung konzipiert wurden (95), liegt vereinfacht das La Placesche Gesetz zu-

grunde, nach dem die Wandspannung dem Produkt aus intraventrikulärem Druck und innerem Radius direkt und der Wanddicke indirekt proportional ist.

2. Das "preload", das am intakten Herzen durch die ventrikuläre enddiastolische Wandspannung vorgegeben wird. Die Fähigkeit des Ventrikels, in Abhängigkeit vom "preload" und der dadurch festgelegten enddiastolischen Größe die Kontraktionskraft von Schlag zu Schlag zu verändern, ist als Frank-Starling-Mechanismus bekannt und beinhaltet eines der Grundgesetze der kardialen Funktion.

3. Das "afterload", das heißt die Spannung während der Ventrikelkontraktion, das von der aortalen Eingangsimpedanz bestimmt wird und unter der Voraussetzung konstanter übriger Funktionsgrößen dem Schlagvolumen indirekt proportional ist.

4. Der kontraktile Zustand, der operational dahingehend definiert werden kann, daß eine Änderung des kontraktilen Zustands eine Änderung der kardialen Leistung bedeutet, die unabhängig von Änderungen des "preload" und "afterload" ist.

5. Die Herzfrequenz.

6. Die diastolischen Charakteristika des Herzens, das heißt die Compliance (dV/dP) und ihr Reziprok, die elastische Steifheit (dP/dV).

Die entwickelte Spannung, die Herzfrequenz und der kontraktile Zustand sind gleichzeitig die wichtigsten Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (126), während der basale Sauerstoffverbrauch unter Ruhebedingungen etwa 20 % und die elektrische Aktivierungsenergie ungefähr 0,5 % des Funktionsverbrauchs umfassen (19).

4.2.2. Wertigkeit der gemessenen Parameter

Die Bewertung der Ventrikelfunktion wurde anhand der direkt erfaßten Druck- und Flußparameter in Verbindung mit dem regionalen Funktionszustand vorgenommen. Auf eine Berechnung der verschiedenen beschriebenen

Kontraktilitätsindizes wurde wegen ihrer eingeschränkten Sensitivität für die Ernennung einer ventrikulären Dysfunktion (77) mit Ausnahme der maximalen und minimalen Druckänderungsgeschwindigkeiten verzichtet; sie stellen ein gutes Maß zur Erkennung akuter globaler Kontraktilitätsänderungen dar (21). Durch den LVedP, den LVP, den AoP und den AoPm wurden die globalen Lastbedingungen erfaßt; aus der Integration des mit einem elektromagnetischen Strömungsmesser bestimmten pulsatilen Aortenflusses wurde das SV gewonnen. Die HF wurde mit einem Frequenzmesser aus dem EKG bzw. den Druckkurven ermittelt. Die oben genannten Determinanten der Ventrikelfunktion lagen damit in ihren Grundgrößen vor. Aus ihnen wurden weiterhin die zusammengesetzten Funktionsparameter Herzzeitvolumen, Schlagarbeit und Minutenarbeit berechnet.

Die kontinuierliche Messung der dynamischen Abstandsänderung zweier Ultraschallkristalle erlaubt bei Vorliegen eines physiologischen, homogenen Kontraktionszyklus über die Bestimmung des regionalen Funktionsstandes hinaus Rückschlüsse auf die Gesamtventrikelfunktion. Die aus den Segmentkurven unmittelbar zu entnehmenden Absolutlängen EDL und ESL korrelieren dann in hohem Maße mit den entsprechenden Eckwerten der dreidimensionalen Ventrikelgeometrie, unabhängig vom absoluten enddiastolischen Volumen bzw. der Herzgröße (53). Dies gilt nicht mehr unter den Bedingungen einer regionalen Perfusionseinschränkung.

Die Differenz zwischen der Segmentlänge zu Beginn und zum Ende der Ejektionsphase, bezogen auf die jeweilige enddiastolische Länge kann als Maß für die hämodynamisch wirksame Ventrikelkontraktion und damit den Beitrag lokaler Muskelbezirke zur Pumpfunktion herangezogen werden. Unter Einbeziehung der Druck- und Flußgrößen, unter Berücksichtigung der Lage der Kontraktionsvektoren und der experimentellen Prämissen wird so eine umfassende Definition des myokardialen Funktionszustandes möglich.

Die Verkürzungsamplituden während der Ejektionsphase betrugen in unseren Versuchen vor Stenosierung zwischen $7,2 \pm 0,6$ % und $9,7 \pm 1,6$ %. Der Unterschied zu den von anderen Arbeitsgruppen mitgeteilten Kontraktions-

amplituden mit Werten um 20 % bei Experimenten mit dieser Methodik und ähnlicher pharmakologischer Fragestellung (135, 136, 137, 139) ist damit zu erklären, daß diese Autoren die Differenz zwischen der enddiastolischen und der endsystolischen Länge, wiederum normiert auf die aktuelle enddiastolische Länge, als Maß der aktiven Verkürzung benützen. Unserer Auffassung nach wird dadurch der unmittelbar zur Pumpfunktion beitragende Anteil der Ventrikelkontraktion nur ungenau erfaßt; zudem hängt das Verhalten eines Myokardsegmentes während der isovolumetrischen Phasen von verschiedenen Faktoren, unter anderem von den vorgegebenen Lagebeziehungen ab.

Die in den vorliegenden Experimenten bestimmten Ejektionsamplituden entsprechen den von Heimisch (61) im Rahmen von Untersuchungen der myokardialen Wandgeometrie für äquatornahe Segmente messenden Werten. Die von uns ermittelten Gesamtamplituden (enddiastolisch/endsystolisch) am intakten Myokard zwischen $13,1 \pm 1,0$ % und $15,4 \pm 0,9$ % befinden sich im Rahmen der von Le Winter (82) in der Ventrikelmitte und in basisnahen Muskelabschnitten gefundenen Verkürzungen von Segmenten gleicher Orientierung.

4.2.3. Sympathiko-adrenerge Regulation

Direkt oder indirekt werden alle Determinanten des myokardialen Funktionszustandes durch eine sympathiko-adrenerge Regulation beeinflußt. In unterschiedlichem Umfang bewirken die physiologischen adrenergen Agonisten Noradrenalin und Adrenalin eine Steigerung der Herzfrequenz, eine Zunahme der Inotropie, eine Erhöhung der Wandspannung und des "afterload".

Der Sauerstoffverbrauch wird durch die adrenergen Agonisten entsprechend dem relativen Sauerstoffmehrverbrauch der jeweils stimulierten Determinanten erhöht. Druckarbeit erfordert mehr Sauerstoff als Volumenarbeit, wie bereits von Evans und Matsouka beobachtet wurde (38). Der gelegentlich postulierte "Sauerstoff-Verschwendungseffekt" der Katecholamine, ein Mehrverbrauch in Folge der durch Katecholamine induzierten Kontraktilitätssteigerung im Vergleich zu äquipotenten "preload" und "afterload"-

Variationen scheint nach einer neueren Untersuchung weitgehend von den angewandten O_2 -Verbrauchsindizes abhängig und wird nicht mehr aufrechterhalten (40).

4.3.1. Determinanten des Koronarflusses

Den im oben stehenden Abschnitt (4.2.1.) diskutierten Determinanten des Sauerstoffbedarfs steht ein seinerseits von inhärenten Gesetzmäßigkeiten reguliertes Angebot gegenüber, die sich aus der besonderen Anatomie und Physiologie des Koronargefäßsystems und dem myokardialen Kontraktionszyklus ableiten. Eine Analyse der Wirkung von β -Rezeptorenblockern auf die Funktion des Myokards, in welcher sich die Bilanz zwischen Angebot und Bedarf direkt äußert, macht es erforderlich, auch auf die Vorstellungen über die bestimmenden Größen der Koronardurchblutung einzugehen.

Der Fluß in einem Blutgefäß ist dem Perfusionsdruck direkt und dem Gefäßwiderstand indirekt proportional. Den effektiven Perfusionsdruck bestimmt am Herzen der Druckgradient zwischen den Koronarien und dem Koronarsinus. Der Druck im rechten Vorhof kann unter pathologischen Bedingungen den wirksamen Druckgradienten verringern, während Änderungen des Aortendrucks theoretisch in einem Bereich zwischen 70 und 130 mmHg durch die Autoregulation des Gefäßwiderstandes ausgeglichen werden können (98). Der Begriff Autoregulation beinhaltet die intrinsische, nicht an eine Innervation gebundene Fähigkeit des Herzens, den Koronarfluß bei Druckvariationen im oben genannten Bereich weitgehend konstant zu halten. Eine Erhöhung des vom Herzen erzeugten Drucks bedeutet immer einen Mehrbedarf an Sauerstoff und Energieträgern, so daß die Koronardurchblutung wiederum über eine Verringerung der Widerstandskomponente durch metabolische Vasodilatation erhöht werden muß.

Der Koronargefäßwiderstand wird vorrangig durch folgende Faktoren determiniert (21):

1. die Autoregulation
2. mechanische Faktoren (die extravaskuläre Widerstandskomponente)
3. metabolische Faktoren (die metabolische Vasoregulation)
4. neurale Faktoren (autonomes Nervensystem).

Während für die Autoregulation, die hypoxische Vasodilatation und die metabolische Vasoregulation (12) in unterschiedlichem Ausmaß lokale Einflüsse (Adenosin, PO_2 an der Gefäßwand, Prostaglandine, ATP, K^+) verantwortlich gemacht werden, hat die aus der Wandspannung sich ergebene extravaskuläre Komponente des Koronarwiderstands entscheidene Bedeutung für die systolisch-diastolische Flußcharakteristik und transmurale Blutverteilung im linken Ventrikel.

Nach den Untersuchungen von Estes et al. (37) wird das Subendokard von sogenannten B-Klasse Gefäßen versorgt, die von den großen subepikardialen Gefäßen senkrecht abgehen, keine wesentliche Kaliberreduktion in ihrem Verlauf durch die Ventrikelwand erfahren und unter arkadenförmiger Verzweigung die subendokardialen Gefäßplexus bilden. Die äußeren 3/4 des Myokards werden von sich rasch aufteilenden A-Klasse Gefäßen perfundiert. Die systolische Kontraktion bewirkt im linken Ventrikel eine phasische überproportionale Zunahme der extravaskulären Komponente des Koronarwiderstands, was zu einer Limitierung der systolischen Koronarflußes im Sinne eines Schleusen- oder Wasserfallmechanismus (33, 34) führt und einen transmuralen Gradienten mit Unterperfusion des Subendokards bewirkt (64). Daraus leitet sich ab, daß im linken Ventrikel der systolische Koronarfluß nur einen relativ geringeren Prozentsatz des diastolischen Koronarflußes beträgt. Der Quotient von subendokardialer zu subepikardialer Durchblutung, gemessen mit radioaktiven "microspheres" wird jedoch übereinstimmend von mehreren Autoren unter physiologischen Bedingungen mit etwas über 1 angegeben (9, 11, 28, 52), woraus ein gegenläufiger diastolischer Flußgradient durch einen geringeren Gefäßwiderstand im Subendokard gefolgert werden kann. Eine Zunahme der Herzfrequenz vermag durch die Änderung der Relation von Systolen- und Diastolendauer den Endo/Epi-Quotienten im Sinne einer Verminderung der subendokardialen Durchblutung zu beeinflussen (107), insbesondere in Gegenwart einer Koronarstenose (106).

4.3.2. Sympathiko-adrenerge Regulation des Koronarflusses

Der Einfluß sympathiko-adrenerger Mechanismen auf die Koronargefäße analog zur sympathischen Innervation der peripheren Gefäße wurde wegen der sowohl synergistischen wie antagonistischen Wirkung der Katecholamine bei gleichzeitiger adrenerger Stimulation des Myokards mit ihren vasoregulatorischen Konsequenzen lange Zeit kontrovers diskutiert (15). Mittlerweile besteht Konsensus darüber, daß auch die Koronargefäße sowohl über Alpha-Rezeptoren mit konstriktorischem Effekt (113, 157) wie über β -Rezeptoren mit dilatatorischer Wirkung verfügen (51, 74, 113, 157). Schon 1965 fanden Zuberbühler und Bohr (157) bei pharmakologischen in vitro Untersuchungen, daß die Verteilung der beiden Rezeptorentypen mit der Größe der jeweiligen Koronargefäße korreliert ist: kleine Gefäße (100 bis 500 μ m), wie sie vorwiegend in der Endstrombahn und damit im Subendokard vorkommen, weisen fast ausschließlich dilatatorische β -Rezeptoren auf, während große Gefäße (1,5 bis 2,4 mm) etwa gleich viele Alpha- und β -Rezeptoren besitzen. Weitere Untersuchungen konzentrieren sich auf die funktionelle Bedeutung der adrenergen Rezeptoren. Vatner (141) zeigte an wachen, instrumentierten Hunden, daß die peripher-venöse Gabe von Noradrenalin nach einer initialen, der Steigerung der kardialen Leistungsparameter parallelen koronaren Vasodilatation eine anhaltende Vasokonstriktion zur Folge hatte, die durch Alpha-Rezeptorenblockade antagonisiert werden konnte; β -Rezeptorenblockade mit PROPRANOLOL beseitigte die positiv-inotropen Effekte und verstärkte die spätere Vasokonstriktion. Die Aktivierung adrenerger Efferenzen auf physiologischen Wege durch Stimulation des Ganglion stellatum verursachte in den Versuchen von Hamilton und Feigl an einer modifizierten in situ Langendorff-Präparation eine Zunahme des Koronarflusses; nach Blockade der positiv-inotropen Wirkung durch den β_1 -Rezeptorenblocker PRACTOLOL wurde eine koronare Vasokonstriktion durch Alpha-Rezeptorenaktivierung erkennbar, die wiederum durch Alpha-Blockade aufgehoben werden konnte. Da nach zusätzlicher β_2 -Rezeptorenblockade durch PROPRANOLOL bei Stellatum-Stimulation eine geringe Zunahme des Koronarflusses beobachtet werden konnte, jedoch die

direkte intrakoronare Injektion von Isoproterenol oder Adrenalin in unterschiedlichem Ausmaß eine Vasodilatation hervorrief, schließen die Autoren, daß die koronaren β_2 -Rezeptoren - deren Wirksamkeit durch die Reaktion auf β_2 -Sympathikomimetika bewiesen wurde - nur wenig funktionell innerviert sind (58). Während Mc Raven und Ross (91) bereits früher zu grundsätzlich vergleichbaren Ergebnissen kamen, berichten Nayler und Carson (102) von koronarer Vasokonstriktion nach Stellatum-Stimulation in Gegenwart von PROPRANOLOL, bei selektiver β_1 -Rezeptorenblockade mit PRACTOLOL jedoch von Vasodilatation. Dies würde die Annahme einer funktionell wirksamen β_2 -adrenergen Vasodilatation rechtfertigen, die in der Lage wäre, konstriktorische Alpha-adrenerge Effekte aufzuwiegen.

Die Existenz eines durch Alpha-Rezeptoren vermittelten Vasokonstriktortonus nach neuraler Stimulation, der durch die begleitende metabolische Vasodilatation unter Normalbedingungen in seiner Auswirkung auf den Koronarfluß als Absolutgröße überdeckt und nach nichtselektiver β -Blockade mit PROPRANOLOL demaskiert wird, dokumentiert eine weitere Arbeit von Feigl (39). Mohrmann und Feigl (96) konnten anhand des Verhältnisses von Sauerstoffangebot und -verbrauch nach intrakoronarer Noradrenalin-Infusion und Reflexaktivierung durch Carotissinus-Hypotension zeigen, daß bei intakter Alpha-adrenerger Regulation die Flußzunahme durch metabolische Vasodilatation um 30 % gegenüber dem bei Alpha-Blockade erreichbaren Wert erniedrigt ist. Auch bei starken physiologischen Belastungen instrumentierter, wacher Hunde wurde von Murray und Vatner (101) ein signifikant niedrigerer diastolischer Koronarwiderstand in Gegenwart eines Alpha-Blockers gemessen. Im Gegensatz zu der zitierten in vitro Untersuchung von Zuberbuhler und Bohr weisen die Ergebnisse einer jüngeren in vitro Studie von Kelley und Feigl darauf hin, daß der durch Alpha-Rezeptoren vermittelte Koronargefäßwiderstand nicht ausschließlich, sondern nur zu ca. 60 % innerhalb der großen, dem metabolischen Milieu teilweise entzogenen epikardialen Gefäße aufgebaut wird und dementsprechend das gesamte Koronargefäßbett einer konstriktorischen sympathiko-adrenergen Steuerung unterworfen ist (71).

4.3.3. Kritische Koronarstenose

Die Reaktion des Myokards auf eine Unterperfusion erfolgt in einer akuten und bei hinreichend langem Fortbestehen der Ischämie einer chronischen Komponente mit der Ausbildung neuer Kollateralgefäße. Bis zum kritischen Stenosegrad kann akut durch die bekannten Mediatoren der Vasodilatation (12) und die unmittelbare Aktivierung präformierter Kollateralen eine Kompensation des Ruheflusses (48) erfolgen; die Stenose wird nur bei erhöhten Flußraten z.B. im Rahmen der reaktiven Hyperämie (152, 156) limitierend.

Gould (49) definiert eine kritische Koronarstenose als eine Gefäßlumeneinschränkung, die eine Flußzunahme über den Ruhewert hinaus infolge eines gestiegenen myokardialen Sauerstoffverbrauchs ausschließt. Sie entspricht dem Wendepunkt, an dem der Ruhefluß abzunehmen beginnt. Distal einer kritischen Koronarstenose ist die vasodilatatorische Kapazität des Gefäßbetts erschöpft; der Blutfluß befindet sich in direkter bzw. indirekter Abhängigkeit vom koronaren Perfusionsdruck und dem Stenosewiderstand. In intakten Gefäßen kann der Koronarfluß um das drei- bis fünffache zunehmen (152). Die Koronarreserve ist jedoch im Endokard und Epikard verschieden groß; Winbury fand, daß die endokardiale Reserve bei einem diastolischen Koronararteriendruck von 70 mmHg, die epikardiale hingegen erst bei einem Druck von 40 mmHg erschöpft ist (152). Der kritische Verschußdruck intramyokardialer Gefäße dürfte aufgrund dieser Untersuchungen und im Vergleich mit anderen Studien im Endokard bei ca. 30 bis 40 mmHg, im Epikard bei ca. 15 bis 20 mmHg liegen.

Gallagher et al. (46) wiesen eine subepikardiale vasodilatatorische Reserve auch in Gegenwart einer proximalen kritischen Koronarstenose nach und nahmen an, daß die unter diesen Bedingungen beobachtete Abnahme des Gefäßwiderstands im Subepikard nach Gabe von Adenosin zu einer weiteren Verringerung des Perfusionsdrucks führt, die an das Subendokard wegen der dort ausgeschöpften Koronarreserve linear weitergegeben wird. Diese Hypothese wird durch die von Gould et al. (48) und Bache et al. (9) mitgeteilten Untersuchungen gestützt.

Für die unseren Experimenten zugrundeliegende Fragestellung ist die Rolle der adrenergen Rezeptoren der Koronargefäße bei weitgehend mobiler Koronarreserve von besonderer Bedeutung. Bei intakter Koronarzirkulation beobachteten Walinski et al. (144) nach intrakoronarer Noradrenalin-Injektion eine geringfügige Zunahme des Koronarflusses, während bei hochgradiger Stenose eine Abnahme des Koronarflusses und eine Zunahme des Stenosewiderstandes registriert wurde. Als Erklärung bieten die Autoren an, daß durch β 1- oder β 2-adrenerge Mechanismen eine Abnahme des Arteriolen-tonus und des Perfusionsdrucks distal der Stenose hervorgerufen wird, der über eine Änderung der Stenosegeometrie und Verkleinerung des Stenosequerschnitts zu einer Zunahme des Widerstandes führen soll. Diese Effekte konnten durch den nichtselektiven β -Blocker PROPRANOLOL, nicht aber durch den Alpha-Blocker Phenoxybenzamin aufgehoben werden. Buffington und Feigl (24) fanden demgegenüber wiederum an anaesthetisierten Hunden bei einer Reduktion der Koronarquerschnittsfläche um 70 % nach intrakoronarer Noradrenalin-Infusion eine Abnahme des Sauerstoffgehalts im Koronarsinus und eine Zunahme der Sauerstoffextraktion, die nach Alpha-Blockade ausblieb. Diese Studien weisen trotz widersprüchlicher Ergebnisse darauf hin, daß durch Katecholamine vermittelte Effekte auch bei ausgeschöpfter Koronarreserve Gewicht haben und somit für die Wirkung einer Pharmakotherapie mit β -Rezeptorenblockern auf die Funktion unterperfundierter Myokardareale auch Angriffspunkte im Bereich der Koronargefäße in Betracht zu ziehen sind.

In unseren Versuchen wurde die Qualifizierung der Koronarstenose primär nach der Funktion des abhängigen Myokards vorgenommen: der Ruhefluß wurde progressiv vermindert, bis eine erkennbare und stabile, aber nach Öffnung der Stenose jederzeit reversible Einschränkung der Verkürzung während der Ejektionsphase resultierte. Damit waren Bedingungen vorgegeben, welche die Kriterien der kritischen Koronarstenose erfüllen und dem klinischen Bild der instabilen Angina pectoris entsprechen. Aus dem Verhalten der Globalfunktionsparameter ist zu entnehmen, daß die regionale Unterperfusion nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der ventrikulären Pumpfunktion führte und eine komplizierende Herzinsuffizienz nicht vorlag.

Während der vorbereitenden Experimente zeigte sich, daß eine Einschränkung des Ruheflusses um ca. 50 % in hohem Maße mit der Verminderung der Kontraktionsamplitude während der Ejektionsphase um ebenfalls ca. 50 % korrelierte; dies konnte in nahezu allen Experimenten realisiert werden und bestätigte sich in der Statistik beider Serien mit einer Verkürzung nach Stenosierung von 51 % bzw. 49 % des Ausgangswertes bei einem Restfluß von 49 % bzw. 48 % in der METOPROLOL- bzw. PROPRANOLOL-Gruppe. Somit scheint bei gleichzeitiger Orientierung sowohl an der regionalen Funktion wie auch am orthograd gemessenen Koronarfluß eine größenordnungsmäßig vergleichbare ischämische Dysfunktion als experimentelle Arbeitsgrundlage erzielbar.

4.4. Diskussion der Ergebnisse

Angina pectoris ist der Ausdruck eines reversiblen, temporären und regional begrenzten Mißverhältnisses zwischen dem aktuellen myokardialen Sauerstoffbedarf und dem verfügbaren Angebot, das meist infolge einer koronaren Obstruktion limitiert ist. Therapeutische Ansätze zielen darauf, dieses gestörte Gleichgewicht durch Erhöhung der Sauerstoffzufuhr oder Verringerung des Bedarfs oder durch Angriff auf beiden Seiten der Bilanz zu normalisieren und eine Progredienz zu irreversiblen Myokardnekrosen zu verhindern. Sie setzen damit die prinzipielle Reversibilität der bestehenden ischämischen Dysfunktion voraus.

Reversible und irreversible Myokardischämie rufen quantitativ unterschiedliche Veränderungen der Kontraktilität, der elektrokardiographischen Erscheinungen, biochemischer Abläufe und ultrastruktureller Eigenschaften hervor (75). Bereits 1935 berichteten Tennant und Wiggers (132), daß nach Ligatur einer Koronararterie das betroffene Myokard zyanotisch wird, dilatiert und paradoxe Wandbewegungen zeigt. Die Kontraktilität eines Myokardsegments nimmt bereits wenige Sekunden nach einer Koronarokklusion rapide ab (53), wobei dieser rasche Kontraktilitätsverlust im Widerspruch zum nahezu unveränderten Gesamtgehalt des betreffenden Myokards an energiereichen Phosphaten steht (30). Allerdings ist die Konzentration energieliefernder Verbindungen möglicherweise an kritischen subzellulären Strukturen (sarkoplasmatisches Retikulum, Sarkolemm) vermindert. Möglicherweise werden die Kontraktionsanomalien sowohl durch eine verminderte Ca^{++} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirkt, wodurch weniger Ca^{++} an den kontraktilen Elementen zur Verfügung steht, als auch durch die Erhöhung der intrazellulären Wasserstoffionenkonzentration und deren Interferenz mit der Interaktion zwischen Ca^{++} und den kontraktilen Proteinen (20). Allerdings ist damit die Geschwindigkeit des Auftretens der Kontraktionsverminderung noch nicht schlüssig erklärt, da insbesondere Veränderungen des pH-Wertes erst über einen

längeren Zeitraum erfolgen. Den finalen Grund der raschen Verkürzungsabnahme sieht Katz (70) in der Konservierung der noch zur Verfügung stehenden chemischen Energie zur Aufrechterhaltung der zellulären Integrität durch Beschränkung der energieaufwendigen Funktionen. Genau hier befindet sich die Grenze zwischen reversibler und irreversibler Myokardischämie.

Beim Krankheitsbild der instabilen Angina pectoris wie in unserem experimentellen Modell hat infolge der Flußreduktion über den Grad der kritischen Koronarstenose hinaus eine Verminderung der Ruheperfusion bereits stattgefunden. In unserem Experiment ist sie jedoch nicht progredient, sondern äußert sich in einer stabilen Hypokinesie. Dementsprechend müßte der Erfolg einer korrektiv auf die gestörte Sauerstoffbilanz wirkenden pharmakologischen Intervention an direkten Verbesserungen der regionalen Myokardfunktion erkennbar sein.

Wie oben ausgeführt, unterliegen die Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einer β -adrenergen Kontrolle; auch ist im Koronarkreislauf eine sympathiko-adrenerge Regulation nachgewiesen. Daher erfolgte die klinische Anwendung der ersten entwickelten β -Rezeptorenblocker bereits mit dem Ziel, die Zahl von Angina pectoris-Anfällen, an deren Auslösung regelmäßig sympathiko-adrenerge Einflüsse beteiligt sind, zu reduzieren (116). Seither befaßte sich eine große Zahl klinischer Studien mit der Wirksamkeit β -adrenerger Rezeptorenblocker bei Angina pectoris, von denen hier nur einige Übersichtsarbeiten bzw. Studien mit den von uns untersuchten Substanzen METOPROLOL und PROPRANOLOL genannt werden sollen (35, 86, 115, 131, 133, 147). Obereinstimmend wird von einer Verringerung der Anfallshäufigkeit berichtet, wobei z.B. Thadani (133) Wirksamkeitsunterschiede bei β -Blockern mit verschiedenen Nebeneigenschaften (Rezeptorenspezifität, ISA, MSA) nicht finden konnte. Gleichermaßen ausführlich erfaßt sind die hämodynamischen humanpharmakologischen Effekte von METOPROLOL (27, 68, 128) und PROPRANOLOL (68, 153).

Eine weitere Gruppe klinischer Untersuchungen befaßt sich mit der regionalen Myokarddurchblutung und angiographisch dokumentierten Ventrikelfunktion unter β -Rezeptorenblockade. Fleck et al. (43) berichten, daß nach PROPRANOLOL i.v. die regionale Myokarddurchblutung gemessen mit der Xenon-Clearance-Technik bei Koronarpatienten in Bereichen mit intakter Koronarzirkulation um 28 % und in poststenotischen Bezirken um 15 % abnahmen. Zugleich wurde eine Asynergie in poststenotischen synergischen und hypokinetischen Regionen induziert. Während der linksventrikuläre Spitzendruck keine signifikante Änderung zeigte, nahm der LVEDP signifikant zu und die Ejektionsphasen-Kontraktilitätsparameter waren signifikant erniedrigt. Ebenfalls mit der Xenon-Clearance-Technik fand die Arbeitsgruppe von Lichtlen et al. (83) nach Gabe des β_1 -selektiven ATENOLOL bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv eine nahezu gleiche Flußabnahme in poststenotischen Arealen um 17 % und in normalen Bezirken um 13 %.

Cineangiographische Untersuchungen von Coltart et al. (29) und Helfant et al. (62) weisen auf die Akzentuierung abnormer Wandbewegungen bei Koronarpatienten nach Gabe von PROPRANOLOL i.v. hin, während demgegenüber Shurbrooks et al. (125) wiederum nach intravenöser Gabe von PROPANOLOL keine signifikante Änderung der linksventrikulären Wandbewegung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit finden konnte. Auch Ludbrook et al. (84) registrierten, allerdings bei Postmyokardinfarktpatienten mit Wandbewegungsanomalien, radarkymographisch nach β -Blockade mit PROPANOLOL keine Verstärkung bestehender paradoxer Bewegungsabläufe und keine Induktion neuer dyskinetischer Areale.

In eine dritte Kategorie ordnen sich klinische Untersuchungen ein, welche die Effekte der β -Rezeptorenblockade nach irreversibler Schädigung des Myokards im akuten Stadium eines Infarktes zum Gegenstand haben. So wurden nach intravenöser PROPRANOLOL-Applikation mit Herzkathetertechnik eine signifikante Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und eine Verbesserung des Metabolismus (Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffspannung, Zunahme der Laktatextraktion) bei

insgesamt verringertem Koronarfluß gezeigt (99). In einer anderen Studie wurde eine signifikante Verminderung der ST-Streckenhebungen nach PROPRANOLOL-Gabe in unterschiedlicher Dosierung beobachtet (47). Groß angelegte Studien dokumentieren eine signifikante Verringerung der Mortalität nach Myokardinfarkt bei Patienten, die mit ALPRENOLOL (5, 8, 149), PRACTOLOL (100), TIMOLOL (134) und METOPROLOL (65) behandelt wurden, wobei in diese Untersuchungen alle Wirkungsqualitäten von β -Rezeptorenblockern eingehen und nicht näher differenziert werden.

Ziel unserer Experimente war es, die Auswirkung der akuten Applikation zweier hinsichtlich der Rezeptorenspezifität differenter β -Blocker auf die Ventrikelfunktion und das regionale Kontraktionsverhalten vergleichend sowohl in unterperfundierten Arealen wie im intakten Myokard- und in der Grenzzone zu untersuchen.

Dabei waren die Ausgangsbedingungen mit einer Verminderung der Kontraktionsamplitude um ca. 50 % bei einer Einschränkung des Koronarflusses in gleicher Größenordnung für beide Versuchsreihen äquivalent. Ebenso ergaben die Globalfunktionsparameter initial und nach Stenose auch bei statistischer Gegenüberstellung beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die Reversibilität der regionalen Dysfunktion wird durch einen Vergleich der Meßwerte vor Platzierung der Stenose und nach ihrer Öffnung am Ende des Versuchs unter β -Rezeptorenblockade belegt: mit einer Kontraktionsamplitude von $9,3 \pm 0,7$ % gegenüber einer initialen Verkürzung von $8,8 \pm 0,7$ % im ischämischen Segment und im marginalen Bereich mit $8,0 \pm 0,8$ % gegenüber $7,2 \pm 0,6$ % lagen die Amplituden in der METOPROLOL-Gruppe geringfügig über den Ausgangswerten.

Die leichte Reduktion der erzeugten Drücke mit vorrangig diastolischer Drucksenkung ($LVP\ 116 \pm 4 \rightarrow 109 \pm 5$ mmHg; $AoPm\ 101 \pm 4 \rightarrow 90 \pm 5$ mmHg), ebenso wie die mäßige Verminderung der Kontraktilitätsindizes ($dP/dt_{max}\ 1.570 \pm 110 \rightarrow 1.290 \pm 110$ mmHg) läßt in Anbetracht des erniedrigten "preload" ($5,6 \pm 0,9 \rightarrow 4,6 \pm 0,6$ mmHg) und der signifikant

reduzierten Herzfrequenz ($108 \pm 6 \rightarrow 70 \pm 4 \text{ min}^{-1}$) nur einen sehr geringen negativ inotropen Effekt des METOPROLOL über die gesamte Versuchsdauer erkennen.

Nach PROPRANOLOL kehrte die Verkürzung des ischämischen Segments mit $8,3 \pm 1,3 \%$ auf einen Wert etwas unterhalb des Ausgangsbetrags zurück ($9,0 \pm 1,4 \%$). Das bedeutet einen signifikanten Anstieg in Relation zum Funktionszustand nach Stenosierung. Die etwas geringere Verkürzung ist im Zusammenhang mit der auch nach Reperfusion faßbaren negativ inotropen Wirkung des PROPRANOLOL zu sehen, die eine signifikante Erniedrigung des Ventrikel- und mittleren Aortendrucks sowie der maximalen Druckänderungsgeschwindigkeit zur Folge hatte.

Von den Referenzlängen des Herzzyklus verringerten sich in der M-Gruppe die EDL im Bereich der zuvor minderperfundierten Vorderwand des linken Ventrikels und die ESL in derselben Region und der angrenzenden marginalen Zone auf die Ausgangsgrößen vor Stenose, während die übrigen EDL und ESL vor allem in Kontrollareal mäßig erhöht blieben. In der P-Gruppe blieben nach Reperfusion die EDL beider Segmente auf dem erhöhten Niveau der nach Stenosierung gemessenen Werte, während die ESL leicht zurückgingen. Im Vergleich signalisieren diese Befunde wiederum eine in der P-Gruppe deutlicher ausgeprägte negativ inotrope Komponente, die zu einer bleibenden Vergrößerung der Ventrikelvolumina führte. Die Abnahme der Herzfrequenz nach der Maximaldosis am Ende des Versuchs war mit 32 % in der M-Gruppe und 29 % in der P-Gruppe für beide Pharmaka äquivalent.

Der Koronarfluß erreichte in beiden Serien nicht mehr die Ausgangswerte, worin sich bei verminderter Herzfrequenz und reduziertem kontraktilem Zustand ein auf niedrigerer Ebene eingestelltes Gleichgewicht zwischen den Angebots- und Bedarfsgrößen äußert.

Aus der Gegenüberstellung dieser Determinanten kann der Schluß gezogen werden, daß mit einer in vollem Umfang reversiblen Einschränkung der regionalen Myokardfunktion die geforderte Prämisse erfüllt war. Die differente Beeinflussung kardialer Leistungsparameter, wie sie am Ende des Versuchs nach der kumulativen Maximaldosis der jeweiligen

Substanz festgestellt wurde, kann als Ausdruck einer unterschiedlichen Wirkung auf den inotropen Zustand des Myokards verstanden werden.

Das herausragende Ergebnis dieser Untersuchung liegt in der Beobachtung, daß METOPROLOL eine signifikante Verbesserung des regionalen Kontraktionsverhaltens nach kritischer Koronarstenose bewirkte. Dabei nahm die Kontraktionsamplitude im ischämischen Segment bereits nach der vergleichsweise niedrigen Initialdosis von 0,1 mg/kg KG um 73 % zu und erreichte nach dem nächsten Dosisschritt 95 % der Verkürzung bei intakter Perfusion, was einer weitgehenden Normalisierung trotz fortgesetzter Flußeinschränkung (43 % des Ruheflusses) entspricht. Im marginalen Segment stieg die Kontraktionsamplitude um 35 % nach der Initialdosis und erreichte damit die Verkürzung vor Stenosierung. Auch im Kontrollareal wurde eine geringfügige Zunahme der Kontraktion registriert (+ 8 %, n.s.). Der Einfluß auf die Pumpfunktion resultierte aus der signifikanten Abnahme der Herzfrequenz und der dazu parallelen nicht signifikanten Abnahme des HZV infolge einer relativ geringeren kompensatorischen Zunahme des SV. Die übrigen Funktionsgrößen wurden - abgesehen von der frequenzabhängigen Druckänderungsgeschwindigkeit - nicht wesentlich verändert.

Demgegenüber nahm in der PROPRANOLOL-Serie die Kontraktionsamplitude des ischämischen Segments um bis zu 20 % ab. Mit steigender Dosis trat eine zunehmende Depression der Globalfunktion ein, die zu einer signifikanten Verminderung nahezu aller kardialen Leistungsparameter führte. Im Gegensatz zur METOPROLOL-Serie nahm auch der Koronarfluß um bis zu 40 %, bezogen auf den Wert nach Stenosierung, parallel zur Verminderung des CPP um maximal 19 % ab.

Die vorliegenden in vivo-Untersuchungen an Makromodellen, welche die Wirkung von β -Rezeptorenantagonisten auf das ischämische Myokard zum Gegenstand haben, unterscheiden sich weitgehend nach dem Ausmaß der zugrundeliegenden Ischämie, den gemessenen Parametern und der angewandten Methodik. Nur wenige sind hinsichtlich dieser Kriterien mit unseren Experimenten direkt vergleichbar. Eine weitere komparative Untersuchung der β -Blocker METOPROLOL und PROPRANOLOL mit äquivalenter Methodik liegt bislang nicht vor, so daß eine kritische Wertung anhand der vorliegenden Erfahrungen mit β -Blockern ähnlicher Typologie vorgenommen werden muß. Buck et al. (23) stellten äquipotente Dosen der Substanzen PROPRANOLOL, PRACTOLOL (β_1 -selektiv, ISA) und BEVANTOLOL (β_1 -selektiv) in einem unserem Konzept ähnlichen Modell des akuten Experiments mit kritischer Koronarstenose einander gegenüber, wobei die kontraktile Funktion mit Walton-Brodie-Elementen bestimmt wurde. Zugleich erfaßten sie mit radioaktiven "microspheres" die regionale Blutverteilung. Nur der ausschließlich β_1 -selektive Blocker BEVANTOLOL bewirkte eine signifikante Zunahme der kontraktilen Funktion im ischämischen Bereich, während für alle drei Pharmaka eine Zunahme des Verhältnisses von subendokardialer zu subepikardialer Durchblutung im ischämischen Myokard gezeigt werden konnte. Diese beruhte allerdings nur im Falle des BEVANTOLOL auf einer signifikanten Zunahme des subendokardialen Blutflusses, während bei den beiden anderen Substanzen primär eine Verringerung der subepikardialen Durchblutung vorlag, die ebenfalls den Quotienten veränderte. Im nicht ischämischen Areal erzeugte BEVANTOLOL eine signifikante Abnahme des Blutflusses und der kontraktilen Funktion (23, 50). Tomoike et al. (137) arbeiteten an chronisch instrumentierten Hunden mit der Ultraschall-Laufzeit-technik unter Stenosebedingungen. Sie berichten nach PROPRANOLOL-Applikation (0,5 mg/kg KG) von einer signifikanten Zunahme der Kontraktionsamplitude im unterperfundierten Areal von 36 % auf 81 % des Kontrollwertes. LVP, LVedP, dP/dt_{max} sowie die Schlagarbeit wurden nicht signifikant beeinflußt. Der gleichzeitig mittels eines Ultraschall-Doppler-Flowmeters registrierte Anstieg des Koronarflusses um 40 %

auf einen Wert von 110 % bezogen auf den Kontrollfluß bleibt allerdings hinsichtlich des Entstehungsmechanismus in Anbetracht der ausgeschöpften Koronarreserve ebenso unklar wie die Korrelation zwischen der prozentualen Fluß- und Funktionseinschränkung und deren Restitution. Sowohl nach ca. 50 %iger Reduktion des Koronarflusses wie nach totaler Okklusion wurde von Hattori et al. (59) mit gleicher Methodik die Wirkung von PROPRANOLOL (1,0 mg/kg KG) unter dem Aspekt des Effektes einer nachfolgenden Nitroglyceringabe im Akutversuch geprüft. PROPRANOLOL bewirkte keine signifikante Änderung der Verkürzung im ischämischen Areal, jedoch eine Verschlechterung der kontraktile Funktion in der regelrecht perfundierten Zone sowohl unter Stenosebedingungen wie nach totaler Okklusion; bei nur partieller Flußreduktion konnte durch Nitroglycerin eine signifikante Zunahme der Kontraktionsamplitude im ischämischen und im Kontrollsegment erzielt werden. Aus der gleichen Arbeitsgruppe untersuchten bereits früher Bodenheimer et al. mit Walton-Brodie-Elementen den Effekt von PROPRANOLOL (1,0 mg/kg KG) auf die kontraktile Funktion und das epikardiale EKG nach vollständiger Koronarokklusion im akuten Experiment. PROPRANOLOL verringerte dabei die entwickelte Spannung in der ischämischen, marginalen und regulär perfundierten Zone. Parallel dazu nahmen allerdings auch die ST-Hebungen signifikant ab, was auf eine Verringerung der akuten zellulären Ischämie hindeutet (17).

Andere Autoren untersuchten die Wirkung des PROPRANOLOL nach Koronarokklusion mit dem Ultraschall-Laufzeitverfahren an chronisch instrumentierten Tieren (135, 136, 139). Während Theroux et al. (135, 136) nach 1,0 mg/kg KG PROPRANOLOL eine Verringerung der ischämischen Dysfunktion in der Grenzzone bei unverändertem Kontraktionsverhalten in den ischämischen und Kontrollbezirken feststellte, beobachteten Vatner et al. (139) nach 0,5 bis 2,0 mg/kg KG PROPRANOLOL eine Abnahme des Ausmaßes paradoxer Wandbewegungen im Zentrum der Ischämie und eine Verminderung der kontraktile Funktion im normal perfundierten wie im marginalen Myokard.

Lekven (80) fand im akuten Experiment mit Koronarokklusion nach PRACTOLOL

eine signifikante Zunahme der systolischen Verkürzung im ischämischen Bereich, jedoch eine Verkürzungsabnahme im Kontrollareal.

Le Winter et al. (81), die an chronischen Tieren ohne Koronarstenose, welche PROPRANOLOL bzw. PRACTOLOL oral erhielten, mit piezoelektrischen Kristallen den Ventrikeldurchmesser entlang der kleinen Herzachse bestimmten und daraus die Vcf errechneten, ermittelten wiederum ohne signifikante Unterschiede eine mäßige Depression des inotropen Zustands bei beiden Pharmaka.

Vergleichbare Ausgangsbedingungen einer reversiblen ischämischen Dysfunktion sind unter diesen auf einer regionalen Kontraktionsanalyse fußenden Experimenten nur in den Untersuchungen von Buck et al., Gross et al., Hattori et al. und Tomoike et al. gegeben, wobei Buck et al. und Gross et al. sich einer anderen Methodik bedienen und Tomoike et al. und Hattori et al. wie auch die übrigen mit dem Ultraschall-Laufzeitverfahren arbeitenden Gruppen die Kontraktionsamplituden als enddiastolisch-endsystolische Differenzen, bezogen auf die aktuellen EDL, definieren; damit wird unserer Erfahrung nach die hämodynamisch effektive Kontraktionsamplitude nicht hinreichend genau erfaßt. Die von uns gefundene signifikante Verbesserung der regionalen Myokardfunktion nach Anwendung des β_1 -selektiven Blockers METOPROLOL findet eine Entsprechung in den Ergebnissen von Buck et al. und Gross et al. mit dem ebenfalls β_1 -selektiven BEVANTOLOL; unsere Erfahrungen mit PROPRANOLOL werden in der Tendenz von Hattori et al. bestätigt. Demgegenüber stehen die Untersuchungen von Tomoike et al. Die von diesen Autoren berichtete signifikante Koronarflußzunahme nach PROPRANOLOL konnte bislang allerdings von keiner anderen Arbeitsgruppe bestätigt werden. Auch die Experimente von Theroux et al. und Vatner et al. registrierten partielle Verbesserungen der regionalen Myokardfunktion nach PROPRANOLOL. Allerdings wird die von Vatner et al. berichtete Abnahme des Ausmaßes paradoxer Wandbewegungen in ihrem Aussagewert angesichts der im marginalen und normal perfundierten Bereich registrierten Depression der kontraktilen Funktion sehr relativiert. Von Bedeutung erscheint, daß Vatner et al. in parallel durchgeführten Flußmessungen mit der "micro-sphere"-Technik nach PROPRANOLOL eine Flußzunahme in der marginalen Zone bei gleichzeitigem Anstieg des Endo-Epi-Quotienten sowie einen

Perfusionsanstieg im ischämischen Bereich ohne schichtspezifische Blutumverteilung feststellten.

Die selektive Analyse des Sauerstoffangebots und der schichtspezifischen Flußverteilung im Myokard im akuten Experiment könnte einen Ansatzpunkt bieten, um unter Einbeziehung der differentiellen Rezeptorenspezifität zu Aufschlüssen über den Wirkungsmechanismus β -adrenerger Rezeptorenblocker bei myokardialer Ischämie zu gelangen. Die vorliegenden Ergebnisse sind jedoch auch hier vielfach widersprüchlich. So berichten Pitt und Craven (112) nach PROPRANOLOL (0,5 mg/kg KG) unter Stenosebedingungen von einer Abnahme des Blutflusses im nicht ischämischen Bereich bei unveränderter Perfusion des ischämischen Bezirkes, gemessen mit der Xenon-Clearance-Technik. Sie diskutieren einen verstärkten Alpha-konstriktorischen Gefäßtonus im normal perfundierten Myokard nach β_2 -Rezeptorenblockade, der im Zusammenwirken mit der maximalen hypoxischen Vasodilatation im Ischämiegebiet diese Blutumverteilung bewirken könnte. Becker et al. (11) konnten mit radioaktiven "microspheres" eine signifikante Änderung der Blutverteilung zwischen ischämischem und nicht ischämischem Myokard nach einer Dosis von 1,0 mg/kg KG PROPRANOLOL nicht finden, jedoch stellten sie in beiden Regionen eine relative Zunahme der Perfusion subendokardialer Myokardbezirke fest. In einer groß angelegten Versuchsserie, basierend auf einer polarographischen Hydrogen-Clearance-Technik und zusätzlichen "microsphere" -Messungen zeigten Gross und Winbury (52) eine generell vermehrte Durchblutung des Subendokards nach β -Blockade mit den Substanzen PROPRANOLOL, BUNOLOL und PRACTOLOL in äquipotenter Dosierung; diesen Experimenten lag keine regionale Ischämie zugrunde. Eine Favorisierung der subendokardialen Durchblutung registrierten mit "microspheres" auch Warltier et al. (145) an einer isolierten Hundeherzpräparation mit konstantem Koronarfluß nach PROPRANOLOL (0,5 mg/kg KG). Berdeaux et al. (14) verglichen wiederum mit "microspheres" die β -Rezeptorenblocker PROPRANOLOL, PINDOLOL und PRACTOLOL in äquivalenten Dosen bezüglich ihrer Auswirkungen auf die regionale Blutverteilung unter Okklusionsbedingungen und untersuchten zugleich die Veränderungen der epikardial abgegriffenen ST-Strecke. Nur die nicht selektiven β -Blocker PROPRANOLOL und PINDOLOL bewirkten in dieser Studie eine Flußumverteilung

ins Endokard sowohl im ischämischen wie im intakten Myokard, während alle drei Substanzen zu einer signifikanten Verminderung der ST-Streckenhebung im Ischämiegebiet führten und wiederum nur PROPRANOLOL in Dosen von 0,8 bis 2,0 mg/kg KG eine signifikante Reduktion der regionalen Kontraktilität im Kontrollareal, gemessen mit einem Walton-Brodie-Element, zur Folge hatte. Demgegenüber fanden Marshall und Parratt (89) mit der Xenon-Clearance-Technik, daß nach Koronarligatur PROPRANOLOL (0,1 mg/kg KG) eine signifikante Flußabnahme sowohl in der Ischämiezone wie im nicht betroffenen Myokard verursachte und gleichzeitig auch eine Verschlechterung der elektrokardiographischen Kriterien nach sich zog. PRACTOLOL (0,5 mg/kg KG, β_1 -selektiv) bewirkte keine Veränderung des Blutflusses im Ischämiegebiet, reduzierte die Perfusion des intakten Myokards, verringerte die Ischämiezeichen im EKG, brachte die Lactatproduktion zum Stillstand und ließ aufgrund subendokardialer Temperaturmessungen auf eine Begünstigung der subendokardialen Perfusion schließen. Im Gegensatz zu PROPRANOLOL, das dem transventrikulären Perfusionsdruck in der Diastole verringerte, blieb dieser nach PRACTOLOL nahezu unverändert, wobei die effektive Perfusionszeit nach PRACTOLOL signifikant zunahm. Die Arbeitsgruppe von Berdeaux (13) beobachtete mit gleicher Methodik wie in der oben zitierten Arbeit nach Anwendung des β_1 -selektiven ATENOLOL (1,0 mg/kg KG), das hinsichtlich seiner pharmakologischen Typologie der von uns untersuchten Substanz METOPROLOL am nächsten steht, eine Abnahme des regionalen Blutflusses von gleicher Größenordnung im normalen und ischämischen Gebiet, keine Veränderungen des Endo/Epi-Verhältnisses, eine signifikante Verminderung der ST-Hebungen im ischämischen Areal bei deutlicher Reduktion der Herzfrequenz sowie der Kontraktionskraft im Kontrollbezirk.

Melby und Bache (93) konnten mit "microspheres" weder bei Gabe von PROPRANOLOL (1,0 mg/kg KG) noch von PRACTOLOL (5,0 mg/kg KG) eine Änderung des Blutflusses oder seiner Verteilung nach Koronarokklusion im ischämischen und im Kontrollgebiet finden. Kloner et al. (76) registrierten mit gleicher Technik keinen verstärkten Kollateralfuß nach 5,0 mg/kg KG PROPRANOLOL, der als Erklärung für Flußveränderungen nach β -Blockade denkbar wäre; auch in dieser Untersuchung war das Endo/Epi-Verhältnis unverändert.

Dagegen kommt eine Studie (44), welche die myokardiale Perfusion durch Bestimmung der Aktivität des kontinuierlich infundierten kurzlebigen Isotops Krypton 81m erfaßte und mit "regions of interest"-Technik auswertete, zu dem Ergebnis, daß PROPRANOLOL, 30 Minuten nach Koronar-okklusion appliziert, eine signifikante Aktivitätszunahme über dem von der LAD-Okklusion betroffenen Gebiet bewirkte.

Da eine Tachykardie per se bereits in Gegenwart einer moderaten Stenose eine subendokardiale Ischämie erzeugen (106) bzw. das Ausmaß eines experimentellen Infarkts vergrößern kann (124), sollte die von allen β -Rezeptorenblockern verursachte Verminderung der Herzfrequenz und die dazu parallele Verlängerung der relativen Diastolendauer unabhängig von der angewandten Substanz eine Verbesserung der globalen myokardialen Sauerstoffbilanz nach sich ziehen. Inwieweit aus einer Verringerung der Herzfrequenz, wie von Gross und Winbury vorgeschlagen, generell eine Verbesserung der subendokardialen Durchblutung resultiert, muß nach gegen-
teiligen Beobachtungen (13, 93) offenbleiben. Allerdings erscheint die Hypothese plausibel, daß nach Reduktion wichtiger Verbrauchsgrößen bei gleichzeitiger Verlängerung der Perfusionszeit durch Erhöhung des Gefäßwiderstandes im zur Autoregulation befähigten subepikardialen Strömungsgebiet eine Umverteilung zugunsten partiell ischämischer subendokardialer Myokardschichten erfolgen kann. Sie wird jedoch von den oben zitierten Untersuchungen nicht einheitlich gestützt; insbesondere fanden Berdeaux et al. (13) keine Korrelation zwischen der von ATENOLOL hervorgerufenen Bradykardie und dem Verhältnis von subendokardialer zu subepikardialer Durchblutung. Die Wirkung des ATENOLOL hinsichtlich der Verminderung elektrokardiographischer Ischämiezeichen entsprach jedoch quantitativ der Reduktion ischämietypischer EKG-Veränderungen nach durch bilaterale Stellektomie induzierter Bradykardie. Weiterhin bleibt umstritten, inwieweit eine Blutumverteilung, sofern sie nach β -Blockade beobachtet wurde, im Zusammenhang mit der Rezeptorenspezifität steht. Den Vorschlägen von Becker et al. (11), Pitt und Craven (112), und Berdeaux et al. (14), die das Umverteilungsphänomen auf die Blockade dilatatorischer β_2 -Rezeptoren durch nichtselektive β -Blocker zurückführen, was eine Alpha-Rezeptorenvermittelte Vasokonstriktion in den nicht oder nur partiell ischämischen,

vorwiegend subepikardialen Bezirken nach sich ziehen würde, stehen die Überlegungen von Marshall und Parratt gegenüber (89). Sie sehen in einem verstärkten Alpha-adrenergen Gefäßtonus infolge des unter Ischämiebedingungen erhöhten Katecholaminspiegels nach Blockade der dilatatorischen β_2 -Rezeptoren die Gefahr einer deletären weiteren Perfusionsminderung.

Hinweise auf einen myokardprotektiven Effekt der β -Rezeptorenblockade ergeben sich wiederum aus den Experimenten von Nayler et al. (103, 104, 105) in denen in vivo und in vitro Versuchsbedingungen sich verbinden: Kaninchen oder Meerschweinchen wurden mehrere Tage mit β -Blockern in Dosen vorbehandelt, die zu Plasmaspiegeln entsprechend denen nach klinischer Medikation führten. Die Herzen wurden anschließend isoliert und nach der Langendorff-Technik vergleichend unter aeroben und hypoxischen Bedingungen perfundiert. Zum einen wurde die CPK-Aktivität im koronaren venösen Ausfluß bestimmt, wobei sich bei einem Vergleich des PROPRANOLOL mit ACEBUTOLOL, OXPRENOLOL und PRACTOLOL, denen eine ISA zu eigen ist, eine Überlegenheit des PROPRANOLOL ergab, die hypoxieinduzierte CPK-Freisetzung zu reduzieren (104). Zum anderen ergaben sich aus der Untersuchung des mitochondrialen Proteins nach 60-minütiger Perfusion auf die respiratorische Aktivität⁺ den "respiratory control index"⁺⁺ und die Ca^{++} -akkumulierende Aktivität Hinweise, daß nach PROPRANOLOL-Vorbehandlung diese Parameter der Mitochondrienfunktion im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren signifikant gebessert waren (105). Auch Verapamil und in geringerem Ausmaß Methylprednisolon hatten einen konservierenden Einfluß auf die Mitochondrienfunktion (103). Nayler et al. messen dabei insbesondere der Tatsache Bedeutung bei, daß der myokardprotektive Effekt des PROPRANOLOL noch bis zu 72 Stunden nach der letzten Dosis nachweisbar war, was auf zusätzliche Angriffspunkte außerhalb der

⁺ Zahl der verbrauchten Sauerstoffatome/mg mitochondriales Protein/min.

⁺⁺ O_2 -Verbrauch in Gegenwart von ADP/ O_2 -Verbrauch nach Phosphorylierung zu ATP

direkten rezeptorenblockierenden Wirkung hindeutet. Inwieweit der in diesen Experimenten zutage getretene teilweise nachteilige Effekt einer ISA von klinischer Bedeutung ist, bedarf weiterer Abklärung.

Da die diskutierten Eigenschaften von β -Rezeptorenblockern in gewissem Umfang auch in der Grenzzone einer irreversiblen Ischämie greifen müßten, ist die Wirkung dieser Substanzgruppe auf die Entstehung und Ausdehnung von Myokardinfarkten Gegenstand einer weiteren Reihe von Experimenten.

Ausführlich befaßte sich das Labor von Reimer und Jennings mit dieser Frage. Die Autoren berichten in ihren früheren Arbeiten (117, 118, 119) von einer histologisch gesicherten, signifikanten und dosisabhängigen Reduzierung der Infarktgröße nach Applikation steigender Dosen (0,05 bis 5 mg/kg KG) PROPRANOLOL vor einer 40-minütigen Koronarokklusion mit nachfolgender Reperfusion. Diese Ergebnisse werden jedoch in einer neueren Veröffentlichung (67) vollständig widerrufen; danach vermochte PROPRANOLOL in keiner Dosierung die Infarktgröße im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe zu reduzieren. Anhand der verbleibenden CPK-Aktivität im Zentrum und am Rande eines nach 24-stündiger Okklusion der LAD entstandenen Infarktes sowie von Flußmessungen mit der "microsphere"-Methode konnten Peter et al. (111) ebenfalls keine Verringerung infarkttypischer Befunde nach Vorbehandlung mit PROPRANOLOL (5 mg/kg KG) erkennen. Reynolds et al. (120) beobachteten in quantitativen histochemischen Messungen eine signifikante Reduktion der Infarktgröße durch PROPRANOLOL nur, wenn nach 60-minütiger Okklusion eine Reperfusion stattfand; nach 6-stündiger permanenter Koronarligatur konnte mit keiner Dosis PROPRANOLOL eine signifikante Änderung der Infarktgröße im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren nachgewiesen werden. Shatney et al. (123) gaben 15 Minuten nach Koronarligatur 1,0 mg/kg KG PROPRANOLOL und bestimmten histochemisch die Infarktgröße nach insgesamt 6-stündiger Okklusion. Sie fanden eine signifikante Verminderung der Infarktgröße, die im übrigen umfangsmäßig der in einer parallelen Versuchsserie mit Methylprednisolon erzielten entsprach. Erst 4 Stunden nach Koronarligatur verabreichten Warltier et al. (146) äquipotente Dosen von PROPRANOLOL, BEVANTOLOL und N-DIMETHYL-PROPRANOLOL (ohne β -blockierende Aktivität). Sie konnten nach weiteren 4 Stunden eine signifikante ca. 50 %ige

Reduktion der Infarktgröße sowohl mit histochemischer Methodik wie auch auf Grund der Höhe der Plasma-CPK-Aktivität bei den mit PROPRANOLOL und BEVANTOLOL behandelten Tieren zeigen, während das quaternäre Derivat des PROPRANOLOL keinen Einfluß auf die Infarktgröße hatte.

Die Blockade der β -adrenergen Rezeptoren bedeutet einen Eingriff in eine Vielzahl subzellulärer, zellulärer, neurohumoralen und neuraler Regelkreise. Die Aufklärung der molekularen Interaktion zwischen Rezeptor, Agonist und Antagonist sowie deren Regulation durch bestimmte Nukleotide ist noch nicht abgeschlossen (148). Auf Grund der dokumentierten klinischen Wirksamkeit dieser Substanzgruppe bei der koronaren Herzerkrankung wurde in vielen verschiedenen experimentellen Ansätzen versucht, die zu Grunde liegenden physiologischen und biochemischen Mechanismen zu verifizieren, um die differentialtherapeutische Indikation sowohl der Gruppe wie der einzelnen Substanzen präziser erfassen zu können. Die oben diskutierten Untersuchungen zeigen jedoch für nahezu jeden β -Blocker widersprüchliche Ergebnisse auch innerhalb vergleichbarer Versuchsbedingungen.

Unsere Untersuchungen blieben auf die Wirkung der Substanzen METOPROLOL und PROPRANOLOL auf die regionale und globale Myokardfunktion nach kritischer Koronarstenosierung beschränkt. Die Blutzufuhr wurde dabei durch Bestimmung des Stromzeitvolumens in der LAD und des koronaren Perfusionsdrucks erfaßt. Über die schichtspezifische Blutverteilung nach β -Blockade können mit den von uns verwandten Methoden keine Aussagen gemacht werden. Die gezielte Analyse der Durchblutungsverhältnisse im Ischämiegebiet z.B. mit radioaktiven "microspheres" ist allerdings hinsichtlich der funktionellen Effizienz der β -Blockade von sekundärem Aussagewert. Neben dem koronaren Perfusionsdruck beeinflussen viele Faktoren, unter anderem Änderungen des "preload" und des "afterload", die Wandspannung und der globale und regionale kontraktile Zustand die lokale Blutverteilung. Sie bilden ein vielfach verflochtenes Bilanzgefüge, das im ganzen die Richtung von Änderungen der Myokardfunktion determiniert.

Die Initialdosis von 0,1 mg/kg KG METOPROLOL entspricht der ED_{50} für die kardialen Effekte sowohl des METOPROLOL wie des PROPRANOLOL (3). Diese Dosis bewirkte in der M-Gruppe eine signifikante Zunahme der regionalen kontraktiven Funktion um 73 % im ischämischen und 35 % im marginalen Segment; dem stehen auf der Angebotsseite nur geringfügig verminderte Druck- und Koronarflußwerte gegenüber ($CPP\ 89 \pm 4 \rightarrow 84 \pm 4\text{ mmHg}$; $Q_{LAD}\ 14,9 \pm 2,5 \rightarrow 13,8 \pm 2,4\text{ ml/Minute}$). Mit der Abnahme der HF um 20 %, des effektiv unveränderten "preload" ($LVedP\ 6,3 \pm 0,9 \rightarrow 5,9 \pm 0,9\text{ mmHg}$), des geringfügig reduzierten "afterload" ($AoPm\ 96 \pm 4 \rightarrow 90 \pm 3\text{ mmHg}$) sowie einer faßbaren, allerdings nicht signifikanten Zunahme des SV ($15,5 \pm 1,5 \rightarrow 17,5 \pm 1,7\text{ ml}$) und einer in Relation zur signifikanten HF-Senkung nur mäßig verminderten ventrikulären Kontraktilität ($dP/dT\ max.\ 1.400 \pm 90 \rightarrow 1.250 \pm 80\text{ mmHg/Sekunde}$) resultierte durch den β -Blocker METOPROLOL eine Ökonomisierung der globalen kardialen Leistungsparameter mit Schwerpunkt im Frequenzeffekt. Da sich diese Determinanten über den gesamten Versuchsablauf in derselben Größenordnung hielten und auch die regionale Funktion im unterperfundierten Myokard weitgehend stabil blieb, schließen wir, daß die durch METOPROLOL bewirkte Senkung der Verbrauchsgrößen bei nahezu gleich bleibendem Angebot die regionale Energiebilanz um die entscheidende Quantität verbessert, welche im Zusammenwirken mit einer suffizienten Gesamtventrikelleistung die Restitution der regionalen Myokardfunktion im unterperfundierten Areal ermöglicht. Die betreffenden Muskelbezirke zeigen wieder eine effektive Teilnahme an der Ventrikelkontraktion. Da die Zunahme des SV die relativ stärkere Abnahme der HF nicht kompensieren konnte, nahm allerdings das HZV nicht signifikant ab. Die Schlagarbeit als weiterer Parameter der globalen Ventrikelfunktion nahm zu, ohne daß die Veränderungen statistisch signifikant wurden, während die Minutenarbeit durch die Abnahme der HF nach METOPROLOL nicht signifikant vermindert wurde.

Im Vergleich dazu läßt die Gegenüberstellung der regionalen und globalen Funktionsparameter nach PROPRANOLOL erkennen, daß das Ausbleiben einer Verbesserung der kontraktiven Funktion im ischämischen Myokard von einem erheblichen, ab dem zweiten Dosisschritt signifikanten Abfall des CPP ($85 \pm 5 \rightarrow 75 \pm 4 \rightarrow 71 \pm 5\text{ mmHg}$), konkomitierend mit einer deutlichen,

nicht signifikanten Verminderung des Q_{LAD} ($19,0 \pm 2,7 \rightarrow 14,8 \pm 2,4$ ml/min) begleitet war sowie wiederum spätestens ab dem zweiten Dosisschritt die übrigen kardialen Leistungsparameter signifikant reduziert waren (dp/dt_{max} . $1.390 \pm 90 \rightarrow 1.130 \pm 80$ mmHg/Sekunde; LVP_{max} . 103 ± 4 mmHg $\rightarrow 93 \pm 4$ mmHg). Die Abnahme der HF blieb nach der Initialdosis (- 15 %) etwas gegenüber der von METOPROLOL bewirkten zurück, zog aber im weiteren Verlauf mit den Werten der M-Serie gleich. Das "preload" blieb unverändert. Eine relevante Zunahme des SV erfolgte nicht ($14,8 \pm 2,0 \rightarrow 15,2 \pm 2,2$ ml), die Minutenarbeit war in dieser Gruppe ab dem zweiten Dosisschritt signifikant vermindert.

Damit wurden wesentliche Determinanten des Sauerstoffverbrauchs in der P-Gruppe äquivalent zur M-Serie oder in erheblich größerem Ausmaß reduziert, es war weder eine "preload"- noch eine "afterload"-Erhöhung zu beobachten. Trotzdem reichte offensichtlich diese Verringerung der Verbrauchsgrößen nicht aus, um in Verbindung mit der durch sie induzierten Verminderung des CPP und des Q_{LAD} eine Positivierung der myokardialen Leistungsbilanz im ischämischen Areal zu bewirken. Möglicherweise unterschreitet der CPP trotz unverändertem "preload" den kritischen Verschlußdruck intramyokardialer Gefäße. Durch wechselseitige Interrelationen der Determinanten von Angebot und Verbrauch scheint sich ein Wirkungskreis zu schließen, der eine Restitution der regionalen Funktion nach PROPRANOLOL nicht zuläßt.

Welche Bedeutung in diesem Zusammenhang der differentiellen Rezeptorenselektivität der beiden untersuchten Substanzen zukommt, kann auf Grund unserer Untersuchungen nicht endgültig beantwortet werden. Ablad machte auf Grund der Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen geltend, daß in verschiedenen Organen sowohl β_1 als auch β_2 -Rezeptoren vorkommen, welche nach Stimulation die gleiche Reaktion bewirken (2, 3, 4). Die adrenergen Agonisten Noradrenalin und Adrenalin zeigen unterschiedliche Affinitäten für die Rezeptorsubtypen. Es ist denkbar, daß die vollständige Blockade aller myokardialen β -Rezeptoren durch PROPRANOLOL zu dem stärkeren negativ inotropen Effekt dieses β -Blockers beiträgt.

Weiterhin sind vaskuläre Mechanismen in Betracht zu ziehen. Stellt man die Determinanten des Koronarflusses für beide Gruppen einander gegenüber, kann davon ausgegangen werden, daß nach kritischer Koronarstenose die Autoregulation sowie die metabolische und hypoxische Vasodilatation gleichermaßen aktiviert sind. Auch die extravaskuläre Widerstandskomponente erscheint in beiden Gruppen gleichgerichtet beeinflusst: es erfolgt eine relative Verlängerung der Diastolendauer durch die Abnahme der HF, das "preload" ändert sich nicht und das "afterload" nimmt in unterschiedlichem Umfang ab. Damit treten neben der bereits diskutierten differentiellen Wirkung auf den CPP aus der Rezeptorenspezifität ableitbare unterschiedliche vaskuläre Effekte in den Vordergrund. Die von uns beobachtete signifikante Verbesserung der regionalen Myokardfunktion nach METOPROLOL rechtfertigt die Annahme einer jedenfalls relativen Verbesserung der Durchblutung im ischämischen Areal.

Da ein wirksamer alpha-adrenerger Gefäßtonus vielfach (39, 71, 96) und auch in Gegenwart einer kritischen Koronarstenose (24) dokumentiert ist und weiterhin die β_2 -blockierende Aktivität des PROPRANOLOL das wesentliche pharmakologische Unterscheidungsmerkmal beider Substanzen darstellt, lassen unsere Beobachtungen das Hervortreten insgesamt flußreduzierender Mechanismen nach Blockade der β_2 -Rezeptoren vermuten. In diesem Zusammenhang ist die Mitteilung von Turlapaty und Altura (138) von Interesse, die sowohl an kleinen (0,4 bis 0,8 mm) wie an großen (1 bis 2 mm), isolierten Koronararterienstreifen nach PROPRANOLOL in Konzentrationen, welche denen nach therapeutischer Dosierung am Menschen entsprechen, spontan und in Gegenwart verschiedener Katecholamine Kontraktionen registrierten. Die Autoren schlagen zur Erklärung unter anderem auch die Induktion von Vasospasmen und die Demaskierung eines latenten Alpha-Vasokonstriktorentonus vor.

Zusammenfassend liegt das wichtigste Ergebnis unserer Studie in dem klaren Nachweis, daß unter den gegebenen experimentellen Bedingungen durch die β_1 -Rezeptorenblockade mit METOPROLOL eine stabile regionale Hypokinesie infolge einer LAD-Stenose in ein weitgehend regelrechtes

Kontraktionsverhalten mit aktiver Beteiligung an der Pumpfunktion korrigiert werden konnte. Die Gesamtventrikelfunktion wurde dabei vorrangig durch die signifikante Senkung der Herzfrequenz beeinflusst, die übrigen globalen Funktionsgrößen zeigten keine signifikante Änderung.

Nach nichtselektiver β -Blockade mit PROPRANOLOL ließ sich bei gleichen Ausgangsbedingungen eine Verbesserung der regionalen Myokardfunktion im Versorgungsbereich der stenosierten LAD nicht nachweisen; dabei waren die meisten Parameter der Globalfunktion im höheren Dosisbereich signifikant vermindert.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Wirkung von β -Rezeptorenblockern auf die Funktion der im Perfusionsgebiet einer stenosierten Koronararterie liegenden Myokardbezirke resultiert aus der veränderten Bilanz zwischen den determinierenden Größen des Sauerstoffverbrauchs und dem ihnen gegenüberstehenden Angebot. Hierbei machen unsere im akuten Experiment am anästhesierten Hund gewonnenen Ergebnisse wahrscheinlich, daß dem in klinischen Beobachtungen vielfach dokumentierten antianginösen Effekt der β -Rezeptorenblockade ein funktionelles Korrelat in Form einer signifikanten Besserung einer zuvor bestehenden ischämischen Dysfunktion zugrundeliegen kann. Unseren Erkenntnissen zufolge ist jedoch Voraussetzung für eine Verbesserung der regionalen myokardialen Sauerstoffbilanz mit konsekutiver Normalisierung der regionalen Funktion, daß die Reduzierung bestimmender Verbrauchsgrößen durch β -Sympathikolyse mit einem weitgehend unveränderten Angebot einhergeht. Für die Erfüllung dieser Bedingung scheint der differentiellen Rezeptorenspezifität entscheidende Bedeutung zuzukommen: nur das β_1 -selektive METOPROLOL bewirkte eine signifikante Verbesserung der regionalen Funktion, während diese nach PROPRANOLOL trotz noch weitergehender Reduzierung des kardialen Leistungsniveaus ausblieb. Entsprechend war nach METOPROLOL die Pumpfunktion und die globale Inotropie des linken Ventrikels nur in nicht signifikantem Umfang vermindert; nach PROPRANOLOL wurde eine signifikante Verringerung des LVP, AoPm, CPP und der Kontraktilitätsindizes registriert. Dabei wurde die HF in beiden Gruppen in gleicher Größenordnung gesenkt.

Die selektive Blockade der β_1 -Rezeptoren durch METOPROLOL senkt somit den myokardialen Energiebedarf und gewährleistet gleichzeitig eine weitgehend unveränderte Perfusion, was eine relative Verbesserung der myokardialen Energiebilanz bedeutet und eine signifikante Zunahme der regionalen Verkürzung im Versorgungsgebiet der stenosierten LAD nach sich zieht. Nach Blockade sowohl der β_1 - wie der β_2 -Rezeptoren durch PROPRANOLOL reicht die relative Veränderung der Determinanten von Sauerstoffangebot und -verbrauch für eine Verbesserung der regionalen Myokardfunktion nicht aus. Ursächlich dürften dazu einmal die stärkere negativ inotrope Wirkung des PROPRANOLOL mit signifikanter Herabsetzung des CPP, zum anderen möglicherweise die Blockade auch der myokardialen β_2 -Rezeptoren sowie vaso-konstriktorische Mechanismen durch eine ungebremste alpha-adrenerge Katecholaminwirkung infolge der Blockade der vaskulären dilatatorischen β_2 -Rezeptoren beitragen.

Es war das Ziel der vorliegenden Experimente, die Wirkung zweier äquipotenter β -Blocker mit unterschiedlicher Rezeptorenspezifität, des β_1 -selektiven METOPROLOL und des nichtselektiven PROPRANOLOL, sowohl auf die globale Ventrikelfunktion wie im besonderen auf das regionale Kontraktionsverhalten von Myokardbezirken vergleichend zu untersuchen, die infolge einer kritischen Stenose des Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie (LAD) unterperfundiert waren. Gleichzeitig wurde die regionale Funktion des intakten Myokards im Versorgungsgebiet des Ramus circumflexus und in der METOPROLOL-Serie zusätzlich die Funktion eines marginalen, intermediär gelegenen Kontraktionsvektors bestimmt.

Die Untersuchungen wurden in zwei Gruppen am narkotisierten, thorakotomierten Hund gemäß dem in sieben Beobachtungsschritten gegliederten experimentellen Protokoll durchgeführt. Nach Instrumentierung und Stabilisierung der Präparation wurde die globale und regionale Ventrikelfunktion am intakten Herzen gemessen (Observation 1). Nach kritischer Stenosierung der LAD wurden in neuen "steady state" alle Funktionsgrößen erneut registriert (Observation 2). Nunmehr erfolgte die intravenöse Applikation von METOPROLOL (Gruppe M, $n = 16$) bzw. PROPRANOLOL (Gruppe P, $n = 8$) in additiven Gaben von 0,1 mg/kg KG (Observation 3), 0,1 mg/kg KG (Observation 4), 0,3 mg/kg KG (Observation 5) und 0,5 mg/kg KG (Observation 6). Alle Parameter wurden unter stabilen Bedingungen ca. 15 Minuten nach Erreichen der jeweils resultierenden Gesamtdosis von 0,1, 0,2, 0,5 und 1,0 mg/kg KG gemessen. Nach Applikation der Gesamtdosis von 1,0 mg/kg KG wurde die Stenose eröffnet. Nach Abklingen der reaktiven Hyperämie wurde der neue stabile Funktionszustand registriert (Observation 7).

Als Parameter der Gesamtfunktion des Herzens wurden direkt registriert: Herzfrequenz (HF), enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVedP), linksventrikulärer Druck (LVP), Aortendruck (AoP), zentralvenöser Druck (ZVP), Herzzeitvolumen (HZV), Stromzeitvolumen in der LAD (Q_{LAD}). Durch Differenzierung des LVP wurden die Druckänderungsgeschwindigkeiten (dp/dt) ermittelt.

Aus diesen Meßwerten wurden weiterhin der koronare Perfusionsdruck (CPP) und der mittlere Aortendruck (AoPm) bestimmt sowie die zusammengesetzten Parameter Schlagarbeit (SW) und Minutenarbeit (MW) berechnet.

Zur Analyse des regionalen Kontraktionsverhaltens diente das Ultraschall-Laufzeitverfahren: piezoelektrische Meßwandler, subendokardial parallel zur kleinen Herzachse in die Wand des linken Ventrikels implantiert, definierten als Sender bzw. Empfänger des Ultraschalls Myokardsegmente. Durch kontinuierliche Messung des Abstandes zwischen zwei Meßwandlern konnten die Absolutlängen der Segmente in jeder Phase des Herzzyklus erfaßt und die Kontraktionsamplituden während der Ejektionsphase (ΔL_{ej}) ermittelt werden.

Die kritische Koronarstenose hatte in beiden Serien eine Verminderung des Q_{LAD} um ca. 50 % und parallel dazu eine Reduktion der Kontraktionsamplitude in der Ischämiezone um ebenfalls ca. 50% zur Folge.

I. Ergebnisse der METOPROLOL-Gruppe

Nach der ersten Dosis METOPROLOL resultierte eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz (HF) von 20 %, eine nicht signifikante, geringfügige Verringerung der Druckwerte und der Druckänderungsgeschwindigkeiten und eine signifikante Zunahme der hämodynamisch wirksamen Verkürzung des ischämischen Segments um 73 %. Die Kontraktion in der marginalen Zone nahm um 35 % signifikant zu, während sich die Verkürzung im intakten Myokard in geringem Umfang verbesserte. Trotz Zunahme des SV nahm das HZV infolge der stärker reduzierten HF ab. Das "preload" zeigte keine effektiven Veränderungen. In den weiteren Dosisschritten blieben diese Parameter qualitativ gleichgerichtet verändert; trotz fortbestehender Flußeinschränkung wurde im ischämischen Segment eine Restitution der Funktion auf bis zu 95 % der Verkürzung vor Stenosierung beobachtet.

II. Ergebnisse der PROPRANOLOL-Gruppe

PROPRANOLOL verursachte im ersten Dosisschritt eine Blockade der HF um 15 % sowie eine deutliche, allerdings mit Ausnahme von AoPm und dp/dt_{max} nicht signifikante Senkung der Druckwerte und Druckänderungsgeschwindigkeiten. Nach der zweiten Dosis erreichten die Veränderungen statistische Signifikanz. Die regionale Myokardfunktion im ischämischen Areal verschlechterte sich

mit steigenden Gesamtdosen, ein signifikanter Unterschied zum Referenzwert nach Stenosierung konnte nicht ermittelt werden. Die Verkürzung im intakten Myokard blieb im wesentlichen unverändert. Das HZV nahm deutlich, aber statistisch nicht signifikant ab. "Preload"-Variationen mit funktioneller Bedeutung wurden nicht festgestellt.

Diese Ergebnisse zeigen, daß durch selektive Blockade der β_1 -Rezeptoren mit METOPROLOL unter den Bedingungen einer kritischen Koronarstenose eine signifikante Verbesserung der regionalen Funktion im korrespondierenden Myokard erzielt werden kann. Sie machen wahrscheinlich, daß hierbei eine Reduktion bestimmender Verbrauchsgrößen, insbesondere der HF, einem anhand des CPP und des Q_{LAD} erkennbaren nahezu unveränderten Angebot gegenübersteht. Damit erfährt die regionale Energiebilanz offensichtlich einen Ausgleich in dem Ausmaß, das zur Restitution der Funktion hinreichend ist. Nach PROPRANOLOL, das sowohl β_1 - wie β_2 -Rezeptoren blockiert, werden zwar die Verbrauchs determinanten in stärkerem Maße gesenkt, jedoch geht mit dem ausgeprägten negativ inotropen Effekt auch eine nochmalige Verminderung des Angebots einher, zu der möglicherweise vaskuläre Effekte durch die Blockade der dilatatorischen β_2 -Rezeptoren der Koronargefäße weiter beitragen. Dementsprechend kann die regionale Energiebilanz nicht ausgeglichen werden, eine Verbesserung der Funktion findet nicht statt.

7.

TABELLEN I - VIII

DIE WIRKUNG EINER STENOSIERUNG DES RAMUS INTERVENTRIKULARIS ANTERIOR DER LINKEN KORONARARTERIE SOWIE STEIGENDER DOSEN VON METOPROLOL UND PROPRANOLOL AUF DIE REGIONALE MYOKARDFUNKTION UND DIE GESAMTVENTRIKELFUNKTION.

Die Tabellen zeigen die Ergebnisse der METOPROLOL- bzw. der PROPRANOLOL-Serie, wobei die gleichen Parameter für beide Gruppen jeweils auf zwei folgenden Seiten zusammengefaßt werden.

METOPROLOL

Observation	LVedP (mmHg)	LVP (mmHg)	dp/dtmax (mmHg/s)	dp/dtmin (mmHg/s)	AoPm (mmHg)
1 (vor Stenosierung)	5,6 ± 0,6	116 ± 4	1.570 ± 110	-2.000 ± 100	101 ± 4
2 (nach Stenosierung)	6,3 ± 0,9	111 ± 4	1.400 ± 90	-1.750 ± 110	96 ± 5
3 (0,1 mg/kg KG)	5,9 ± 0,9	107 ± 4	1.250 ± 80	-1.620 ± 70	90 ± 3
4 (0,2 mg/kg KG)	5,5 ± 1,1	105 ± 5	1.230 ± 80	-1.520 ± 60	89 ± 4
5 (0,5 mg/kg KG)	5,7 ± 1,0	108 ± 6	1.280 ± 120	-1.520 ± 80	89 ± 5
6 (1,0 mg/kg KG)	5,8 ± 1,3	109 ± 18	1.290 ± 180	-1.470 ± 130	94 ± 8
7 (Reperfusion)	4,6 ± 0,6	109 ± 5	1.290 ± 110	-1.580 ± 100	90 ± 5

Tabelle I: Ergebnisse aus insgesamt 16 Tierversuchen. Mittelwerte ± SEM.

Observation	LVedP (mmHg)	LVP (mmHg)	dp/dtmax (mmHg/s)	dp/dtmin (mmHg/s)	AoPm (mmHg)
1 (vor Stenosierung)	5,3 ± 0,8	108 ± 4	1.550 ± 90	-1.810 ± 170	95 ± 5
2 (nach Stenosierung)	5,0 ± 0,8	103 ± 4	1.390 ± 90	-1.670 ± 190	90 ± 4
3 (0,1 mg/kg KG)	5,0 ± 0,9	93 ± 4	* 1.130 ± 80	-1.380 ± 100	* 81 ± 3
4 (0,2 mg/kg KG)	4,7 ± 0,9	* 89 ± 5	* 1.060 ± 80	* -1.290 ± 90	* 76 ± 5
5 (0,5 mg/kg KG)	5,4 ± 1,2	* 85 ± 6	* 930 ± 60	* -1.210 ± 100	* 73 ± 6
6 (1,0 mg/kg KG)	5,9 ± 2,0	* 89 ± 7	* 880 ± 90	* -1.100 ± 130	* 77 ± 8
7 (Reperfusion)	3,8 ± 0,9	* 91 ± 5	* 1.080 ± 80	-1.300 ± 80	* 77 ± 5

Tabelle II:

Ergebnisse aus insgesamt 8 Tierversuchen. Mittelwerte ± SEM. Statistische Signifikanz gegenüber Observation 2 wurde mit * gekennzeichnet ($p < 0,05$).

METOPROLOL

Observation	HF (min^{-1})	SV (ml)	HZV ($\text{ml}/\text{min.}$)	SW (dyn cm) $\times 10^6$	MW (dyn cm min^{-1}) $\times 10^6$
1 (vor Stenosierung)	108 $\pm$ 6	16,8 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 0,3	266 $\pm$ 32
2 (nach Stenosierung)	104 $\pm$ 6	15,5 $\pm$ 1,5	1,6 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	229 $\pm$ 27
3 (0,1 mg/kg KG)	* 83 $\pm$ 5	17,5 $\pm$ 1,7	1,5 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,3	197 $\pm$ 25
4 (0,2 mg/kg KG)	* 81 $\pm$ 6	19,0 $\pm$ 2,1	1,5 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,4	207 $\pm$ 29
5 (0,5 mg/kg KG)	* 82 $\pm$ 7	19,4 $\pm$ 2,4	1,5 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,4	211 $\pm$ 32
6 (1,0 mg/kg KG)	* 77 $\pm$ 9	18,2 $\pm$ 3,3	1,3 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,7	185 $\pm$ 36
Reperfusion	* 70 $\pm$ 4	18,1 $\pm$ 2,6	1,3 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,4	177 $\pm$ 27

Tabelle III: Ergebnisse aus insgesamt 16 Tierversuchen. Mittelwerte $\pm$ SEM. Statistische Signifikanz gegenüber Observation 2 wurde mit * gekennzeichnet ($p < 0.05$).

PROPRANOLOL

Observation	HF (min ⁻¹)	SV (ml)	HZV (ml/min)	SW (dyn cm x 10 ⁶)	MW (dyn cm min ⁻¹) x 10 ⁶
1 (vor Stenosierung)	113 ± 8	15,6 ± 2,1	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2	247 ± 30
2 (nach Stenosierung)	108 ± 8	14,8 ± 2,0	1,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2	214 ± 27
3 (0,1 mg/kg KG)	92 ± 8	15,2 ± 2,2	1,4 ± 0,2	1,8 ± 0,3	167 ± 24
4 (0,2 mg/kg KG)	* 89 ± 7	14,8 ± 2,3	1,3 ± 0,2	1,7 ± 0,3	* 147 ± 25
5 (0,5 mg/kg KG)	* 87 ± 8	13,2 ± 2,3	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3	* 116 ± 24
6 (1,0 mg/kg KG)	* 80 ± 11	14,7 ± 2,0	1,2 ± 0,2	1,7 ± 0,3	* 133 ± 22
7 (Reperfusion)	* 77 ± 8	17,0 ± 2,6	1,3 ± 0,2	2,0 ± 0,4	* 145 ± 20

Tabelle IV:

Ergebnisse aus insgesamt 8 Tierversuchen. Mittelwerte ± SEM. Statistische Signifikanz gegenüber Observation 2 wurde mit * gekennzeichnet (p < 0,05).

METOPROLOL

Observation	$\Delta L_{1ej} (\%)$	$\Delta L_{2ej} (\%)$	$\Delta L_{3ej} (\%)$	$Q_{LAD} (mmHg)$	CPP (mmHg)	ZVP (mmHg)
1 (vor Stenosierung)	* $8,8 \pm 0,7$	* $7,2 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,8$	* $30,3 \pm 2,5$	94 ± 4	$4,4 \pm 0,5$
2 (nach Stenosierung)	$4,5 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,8$	$8,7 \pm 0,7$	$14,9 \pm 2,5$	89 ± 4	$4,5 \pm 0,5$
3 (0,1 mg/kg KG)	* $7,8 \pm 0,7$	* $7,3 \pm 0,6$	$9,4 \pm 0,8$	$13,8 \pm 2,4$	84 ± 4	$4,1 \pm 0,5$
4 (0,2 mg/kg KG)	* $8,4 \pm 1,1$	* $8,3 \pm 0,8$	$9,4 \pm 0,9$	$13,0 \pm 2,6$	82 ± 5	$3,9 \pm 0,5$
5 (0,5 mg/kg KG)	* $6,9 \pm 1,2$	* $8,7 \pm 1,0$	$9,3 \pm 0,9$	$13,5 \pm 3,2$	82 ± 6	$3,7 \pm 0,5$
6 (1,0 mg/kg KG)	* $7,7 \pm 1,4$	* $8,3 \pm 1,3$	$8,5 \pm 1,5$	$16,0 \pm 3,6$	89 ± 9	$3,9 \pm 0,5$
Reperfusion	* $9,3 \pm 1,7$	* $8,0 \pm 0,8$	$8,4 \pm 0,8$	* $21,6 \pm 1,8$	84 ± 5	$3,7 \pm 0,5$

Tabelle V: Ergebnisse aus insgesamt 16 Tierversuchen. Mittelwerte $\pm$ SEM. Statistische Signifikanz gegenüber Observation 2 wurde mit * gekennzeichnet ($p < 0,05$).

PROPRANOLOL

Observation	$\Delta L_{1ej} (\%)$	$\Delta L_{3ej} (\%)$	$Q_{LAD} \text{ (mmHg)}$	CPP (mmHg)	ZVP (mmHg)
1 (vor Stenosierung)	$* 9,0 \pm 1,4$	$9,7 \pm 1,6$	$* 39,4 \pm 4,7$	88 ± 5	$4,3 \pm 0,5$
2 (nach Stenosierung)	$4,4 \pm 0,6$	$8,9 \pm 1,1$	$19,1 \pm 2,7$	85 ± 5	$4,6 \pm 0,3$
3 (0,1 mg/kg KG)	$4,2 \pm 0,9$	$8,9 \pm 1,2$	$14,8 \pm 2,4$	75 ± 4	$4,9 \pm 0,4$
4 (0,2 mg/kg KG)	$3,6 \pm 0,8$	$8,3 \pm 0,9$	$12,8 \pm 2,5$	$* 71 \pm 5$	$5,7 \pm 0,4$
5 (0,5 mg/kg KG)	$3,5 \pm 1,1$	$8,2 \pm 1,0$	$11,5 \pm 3,0$	$* 69 \pm 7$	$6,0 \pm 0,5$
6 (1,0 mg/kg KG)	$3,9 \pm 1,7$	$8,5 \pm 1,3$	$11,9 \pm 3,3$	72 ± 7	$5,7 \pm 0,6$
7 (Reperfusion)	$* 8,3 \pm 1,3$	$8,2 \pm 1,2$	$27,2 \pm 6,2$	73 ± 5	$5,9 \pm 0,5$

Tabelle VI: Ergebnisse aus insgesamt 8 Tierversuchen. Mittelwerte $\pm$ SEM. Statistische Signifikanz gegenüber Observation 2 wurde mit * gekennzeichnet ($p < 0,05$).

METOPROLOL

Observation	EDL ₁ (%)	EDL ₂ (%)	EDL ₃ (%)	ESL ₁ (%)	ESL ₂ (%)	ESL ₃ (%)
1 (vor Stenosierung)	95,7 ± 0,5	97,7 ± 0,6	98,2 ± 0,3	93,2 ± 1,1	96,3 ± 0,5	96,5 ± 0,6
2 (nach Stenosierung)	100	100	100	100	100	100
3 (0,1 mg/kg KG)	99,4 ± 0,5	100,6 ± 0,7	101,3 ± 0,3	96,8 ± 1,3	99,9 ± 0,9	100,7 ± 0,5
4 (0,2 mg/kg KG)	99,6 ± 0,7	101,5 ± 0,7	101,9 ± 0,5	97,0 ± 1,9	100,3 ± 0,9	100,3 ± 0,9
5 (0,5 mg/kg KG)	100,2 ± 0,6	101,3 ± 0,6	102,2 ± 0,5	99,1 ± 1,5	99,9 ± 1,0	100,3 ± 0,8
6 (1,0 mg/kg KG)	99,4 ± 1,1	101,5 ± 1,1	102,3 ± 0,8	98,1 ± 2,2	99,4 ± 1,8	100,6 ± 1,2
7 (Reperfusion)	96,4 ± 0,5	99,1 ± 1,0	100,0 ± 0,6	92,6 ± 1,4	96,8 ± 0,9	98,4 ± 1,0

Tabelle VII: Ergebnisse aus insgesamt 16 Tierversuchen. Mittelwerte ± SEM.

PROPRANOLOL

Observation	EDL ₁ (%)	EDL ₃ (%)	ESL ₁ (%)	ESL ₃ (%)
1 (vor Stenosierung)	96,3 ± 0,6	97,5 ± 0,6	95,3 ± 1,1	96,4 ± 1,1
2 (nach Stenosierung)	100	100	100	100
3 (0,1 mg/kg KG)	101,1 ± 0,6	101,5 ± 0,5	100,5 ± 1,3	101,1 ± 0,5
4 (0,2 mg/kg KG)	100,7 ± 0,6	101,5 ± 0,5	101,5 ± 0,9	101,7 ± 0,9
5 (0,5 mg/kg KG)	100,4 ± 0,7	101,8 ± 0,6	101,7 ± 1,0	100,9 ± 0,8
6 (1,0 mg/kg KG)	101,4 ± 1,2	102,9 ± 1,3	103,6 ± 2,2	102,2 ± 1,1
7 (Reperfusion)	99,2 ± 0,8	101,1 ± 0,7	97,7 ± 1,6	99,6 ± 1,3

Tabelle VIII: Ergebnisse aus insgesamt 8 Tierversuchen. Mittelwerte ± SEM.

8.

ABKÜRZUNGEN

M		METOPROLOL
P		PROPRANOLOL
KG	kg	Körpergewicht
EKG		Elektrokardiogramm
LVedP	mmHg	enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
LVP	mmHg	Druck im linken Ventrikel
dP/dt	mmHg	Druckänderungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
dP/dtmax	mmHg	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
dP/dtmin	mmHg	maximale Relaxationsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
AoPm	mmHg	mittlerer Druck in der Aorta ascendens
CPP	mmHg	koronarer Perfusionsdruck
HF	min ⁻¹	Herzfrequenz
SV	ml	Schlagvolumen
HZV	l/min	Herzzeitvolumen
Q _{LAD}	ml/min	Stromzeitvolumen im Ramus interventrikularis anterior
ZVP	mmHg	zentralvenöser Druck
SW	dyn cm	Schlagarbeit
MW	dyn cm ⁻¹	Minutenarbeit
ΔLej	%	Verkürzungsamplitude eines Myokardsegments während der Ejektion (Öffnung bis Schluß der Aortenklappen), in Prozent der jeweiligen enddiastolischen Länge
EDL	%	enddiastolische Länge, in Prozent der enddiastolischen Länge nach Stenosierung
ESL	%	endsystolische Länge, in Prozent der endsystolischen Länge nach Stenosierung

9.

LITERATUR

1. ÅBLAD, B., K.O. BORG, E. CARLSSON, L. EK, G. JOHNSON,
T. MALMFORS, C.-G. REGÅRDH:
A survey of the pharmacological properties of metoprolol in
animals and man.
Acta pharmacol. et toxicol. 36, suppl. V: 7-23, 1975
2. ÅBLAD, B., B. CARLSSON, E. CARLSSON, C. DAHLÖF, L. EK, E. HULTBERG:
Cardiac effects of β -adrenergic receptor antagonists.
Adv. Cardiol. 12: 290-302, 1974
3. ÅBLAD, B., E. CARLSSON, C. DAHLÖF, L. EK:
Some aspects of the pharmacology of β -adrenoceptor blockers
Drugs 11, Suppl. 1: 100-111, 1976
4. ÅBLAD, B., E. CARLSSON, G. JOHNSON, C.-G. REGÅRDH:
Metoprolol
in: SCRIABINE, A. (Hrg.): Pharmacology of Antihypertensive Drugs,
S. 247-262, Raven Press, New York 1980
5. AHLMARK, G., H. SAETRE, M. KORSGREN:
Reduction of sudden deaths after myocardial infarction.
Lancet II, 1974: 1563
6. AHLQUIST, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153: 586-600, 1948

7. AMSTERDAM, E.A.:

Function of the hypoxic myocardium:

Experimental and clinical aspects.

Am J. Cardiol. 32: 461-472, 1973

8. ANDERSEN, M.P., P. BECHSGAARD, J. FREDRIKSEN, D.A. HANSEN,
H.J. JØRGENSEN, B. NIELSEN, F. PEDERSEN, O. PEDERSEN-BJERGAARD,
S.L. RASMUSSEN:

Effect of alprenolol on mortality among patients with definite
or suspected acute myocardial infarction.

Lancet 1979; II: 865-72.

9. BACHE, R.J., J.S. SCHWARTZ:

Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis
on transmural myocardial blood flow.

Circulation 65: 928-935, 1982

10. BAKER, S.P., L.T. POTTER:

Biochemical studies of cardiac β -adrenoceptors, and their
clinical significance.

Circ. Res. 46, Supp. I: 38-42, 1980

11. BECKER, L.C., N.J. FORTUIN, B. PITT:

Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution
of radioactive microspheres in the canine left ventricle.

Circ. Res. 28: 263-269, 1971

12. BELLONI, F.L.:

The local control of coronary blood flow.

Cardiovasc. Res. 13: 63-85, 1979

13. BERDEAUX, A., J.R. BOISSIER, J.F. GIUDICELLI:
Effects of atenolol on regional myocardial blood flow and ST segment elevation in the canine myocardium.
Br. J. Pharmacol. 60: 433-439, 1977
14. BERDEAUX, A., C.P. DA COSTA, M. GARNIER, J.R. BOISSIER, J.F. GIUDICELLI:
Beta adrenergic blockade, regional left ventricular blood flow and ST-segment elevation in canine experimental myocardial ischemia.
J. Pharm. Exp. Ther. 205: 646-656, 1978
15. BERNE, R.M., R. RUBIO:
Coronary circulation.
In: BERNE, R.M., SPERELAKIS, N., GEIGER, S.R. (Hrg.):
HANDBOOK OF PHYSIOLOGY, Section 2, The Cardiovascular System, Volume 1, The Heart.
Bethesda, American Physiological Society, 1979, S. 894-952
16. BLACK, J.W., J.S. STEPHENSON:
Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound (Nethalide)
Lancet 2:311-314, 1962
17. BODENHEIMER, M.M., V.S. BANKA, R.H. HELFANT:
Propranolol in experimental myocardial ischemia: dissociation of effects on contraction and epicardial ST segments.
Am Heart J. 92: 481-486, 1976

18. BORG, K.O., E. CARLSSON, K.-J. HOFFMANN, T.-E. JÖNSSON,
H. THORIN, B. WALLIN:
Metabolism of metoprolol-(^3H) in man, the dog and the rat.
Acta pharmacol. et toxicol. 36, suppl. V: 125-135, 1975
19. BRAUNWALD, E.:
Control of myocardial oxygen consumption: Physiologic and
clinical considerations.
Am. J. Cardiol. 27: 416-432, 1971
20. BRAUNWALD, E., B.E. SOBEL:
Coronary blood flow and myocardial ischemia, in
BRAUNWALD, E. (Hrg.): The Heart, S. 1279-1307, Boston 1980
21. BRAUNWALD, E., J.JR. ROSS, E.H. SONNENBLICK:
Mechanisms of contraction of the normal and failing heart.
Little, Brown and Company, Boston 1976
22. BRUNNER, H.:
Die Beeinflussung des Sympathikotonus an der Nerv-Effektor-Synapse.
in: GROSS, F. (Hrg.): Die Beeinflussung des Sympathikotonus in
der Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten, S. 14-25,
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1980
23. BUCK, J.D., G.J. GROSS, D.C. WARLTIER, S.R. JOLLY, H.F. HARDMAN:
Comparative effects of cardioselective versus noncardioselective
beta blockade on subendocardial blood flow and contractile function
in ischemic myocardium.
Am J. Cardiol. 44: 657-663, 1979

24. BUFFINGTON, C.W., E.O. FEIGL:
Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of
coronary stenosis in the dog.
Circ. Res.48:416-423, 1981
25. BUGGE-ASPERHEIM, B., S. LERRAND, F. KILL:
Local dimensional changes of the myocardium measured by ultra-
sonic technique.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 24: 361, 1969
26. BURNAM, M.H., D.H. SETHNA, D.M. ROSE, C.S. STERN, W.E. SHELL:
Differences in beta-adrenoceptor binding in anterior and inferior
myocardial wall microsomes of normal canine left ventricle.
Cardiovasc. Res. 15: 239-244, 1981
27. CANEPA-ANSON, R., P.D. BOURDILLON, A.F. RICKARDS:
Haemodynamic effects of intravenous metoprolol.
Am. J. Cardiol. 43: 381, 1979
28. COBB, F.R., R.J. BACHE, J.C. GREENFIELD JR:
Regional myocardial blood flow in awake dogs.
J. Clin. Invest. 53: 1618-1625, 1974
29. COLTART, D.J., E.L. ALDERMAN, S.C. ROBINSON, D.C. HARRISON:
Effect of propranolol on left ventricular function, segmental
wall motion, and diastolic pressure-volume relation in man.
Br. Heart J. 37: 357-364, 1975

30. COVELL, J.W., P.E. POOL, E. BRAUNWALD:
Effects of acutely induced ischemic heart failure on myocardial
high energy phosphate stores.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124: 126-131, 1967
31. DAHLÖF, C.:
Studies on β -adrenoceptor mediated facilitation of sympathetic
neurotransmission.
Acta physiologica scandinavica, supplementum 500, 1981
32. DALE, H.H.:
On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. 34: 163-206, 1906
33. DOWNEY, J.M., E.S. KIRK:
Distribution of the coronary blood flow across the canine heart
wall during systole.
Circ. Res. 34:251-257, 1974
34. DOWNEY, J.M., E.S. KIRK:
Inhibition of coronary blood flow by a vascular waterfall mechanism.
Circ. Res. 36:753-760, 1975
35. EKELUND, L.-G., A.G. OLSSON, L. ORÖ, S. RÜSSNER:
Effects of the cardioselective beta-adrenergic receptor blocking
agent metoprolol in angina pectoris.
Brit. Heart J. 38: 155-161, 1976

36. ERDMANN, E.:

Klinische Pharmakologie

In: BOLTE, H.D. (Hrg.): Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern, S. 1-17
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1979

37. ESTES, E.H. JR., M.L. ENTMANN, H.B. DIXON II, D.B. HACKEL:

The vascular supply of the left ventricular wall.

Am. Heart J. 71:58-67, 1966

38. EVANS, C.L., Y. MATSUKA:

The influence of various mechanical conditions on the gaseous metabolism, and efficiency of the mammalian heart.

J. Physiol. 49: 378-405, 1915

39. FEIGL, E.O.:

Control of myocardial oxygen tension by sympathetic coronary vasoconstriction in the dog.

Circ. Res. 37: 88-95, 1975

40. FEIGL, E.O., G.A. ROOKE:

The problem of catecholamine oxygen wasting in the heart.

In: DELIUS, W., GERLACH, E., GROBECKER, H., KOBLER, W. (Hrg.):

Catecholamines and the heart:

Springer, S. 177-182, Berlin, Heidelberg, New York, 1981

41. FITZGERALD, J.D.

PROPRANOLOL

In: SCRIBANINE, A. (Hrg.): Pharmacology of antihypertensive drugs.

Raven Press, S. 195-208, New York, 1980

42. FLAMENG, W., F. SCHWARZ, F.W. HEHRLEIN:

Intraoperative evaluation of the functional significance of coronary collateral vessels in patients with coronary artery disease.

Am J. Cardiol. 42: 187-192, 1978

43. FLECK, E., J. DIRSCHINGER, A. REDL, D. LORACHER, D. HALL, K.L. FROER, W. RUDOLPH:

Alterations in regional myocardial blood flow and ventricular function induced by beta-blocking agents and calcium antagonists in patients with coronary artery disease.

Herz 2: 75-80, 1977

44. FOX, K., E. WELMAN, A. SELWYN:

Myocardial infarction in the dog: effects of intravenous propranolol.

Am. J. Cardiol. 45: 769-774, 1980

45. FRANKLIN, D.L., W.S. KEMPER, T. PATRICK, D. MCKOWN:

Technique for continuous measurement of regional myocardial segment dimensions in chronic animal preparations.

Fed. Proc. 32 (Abstr.): 343, 1973

46. GALLAGHER, K.P., J.D. FOLTS, R.J. SHEBUSKI, J.G. RANKLIN, G.G. ROWE:

Subepicardial vasodilator reserve in the presence of critical coronary stenosis in dogs.

Am. J. Cardiol. 46: 67-73, 1980

47. GOLD, H.K., R.C. LEINBACH, P.R. MAROKO:

Propranolol-induced reduction of signs of ischemic injury during acute myocardial infarction.

Am. J. Cardiol. 38: 689-695, 1976

48. GOULD, K.L., K. LIPSCOMB, C. CALVERT:
Compensatory changes of the distal coronary vascular bed
during progressive coronary constriction.
Circulation 51: 1085-1094, 1975
49. GOULD, K.L., K. LIPSCOMB, G.W. HAMILTON:
Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis.
Am J. Cardiol. 33: 87-94, 1974
50. GROSS, G.J., J.D. BUCK, D.C. WARLTIER, H.F. HARDMAN:
Beneficial actions of bevantolol on subendocardial blood
flow and contractile function in ischemic myocardium.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1: 139-147, 1979
51. GROSS, G.J., E.O. FEIGL:
Analysis of coronary vascular beta receptors in situ.
Am J. Physiol. 228: 1909-1913, 1975
52. GROSS, G.J., M.M. WINBURY:
Beta-adrenergic blockade on intramyocardial distribution of
coronary blood flow.
J. Pharm. Exp. Ther. 187: 451-464, 1973
53. HAGL, S.:
Regionale Myokardfunktion bei normaler und eingeschränkter
Koronarreserve: Experimentelle und klinische Untersuchungen
mit dem Ultraschall-Laufzeitverfahren.
Habilitationsschrift, München 1977

54. HAGL, S., W. HEIMISCH, H. MEISNER, R. ERBEN, D. FRANKLIN, F. SEBENING:
Ultraschallverfahren zur direkten Erfassung der regionalen
Myokardfunktion.
Thoraxchirurgie 23: 291, 1975
55. HAGL, S., W. HEIMISCH, H. MEISNER, R. ERBEN, M. BAUM, N. MENDLER,
F. SEBENING:
Direkte Messung der Funktion der Papillarmuskeln des linken Ven-
trikels während akuter Koronarokklusion beim Hund.
Thoraxchirurgie 24: 303, 1976
56. HAGL, S., K.L. FROER, W. HEIMISCH, E. BRAUN, K. GEBHARDT, N. MENDLER:
Der Einfluß von Nitraten auf die Funktion des ischämischen Myokards.
Thoraxchirurgie 25, 219-229, 1977
57. HAGL, S., A. SILVA, W. HEIMISCH, H. MEISNER, N. MENDLER, F. SEBENING:
The rigid tricuspid ring: influence on the geometry and performance
of the right ventricle.
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 30, 20-21, 1982
58. HAMILTON, F.N., E.O. FEIGL:
Coronary vascular sympathetic beta-receptor innervation.
Am. J. Physiol. 230: 1569-1576, 1976
59. HATTORI, S., V.S. BANKA, J.B. AGARWAL, H. YAMAZAKI, M.M. BODENHEIMER,
R.H. HELFANT:
Reversal of myocardial depressant effects of propranolol with
nitroglycerin.
Am. J. Cardiol. 50: 478-482, 1982

60. HEIMISCH, W., S. HAGL, K. GEBHARDT, H. MEISNER, N. MENDLER, F. SEBENING:
Direct measurement of cyclic changes in regional wall geometry
in the left ventricle of the dog.
Innov. Tech. Biol. Med. 2: 487-501, 1981
61. HEIMISCH, W., S. HAGL, I. JANECKA, N. MENDLER, F. SEBENING:
Das regionale Kontraktionsverhalten des linken Ventrikels:
Eine quantitative Analyse.
Biomedizinische Technik 26, Ergänzungsband 1981 September
62. HELFANT, R.H., M.V. HERMAN, R. GORLIN:
Abnormalities of left ventricular contraction induced by beta
adrenergic blockade.
Circulation 43: 641-647, 1971
63. HELLENBRECHT, D., B. LEMMER, G. WIETHOLD, H. GROBECKER:
Measurement of hydrophobicity, surface activity, local anesthesia,
and myocardial conduction velocity as quantitative parameters of
the non-specific membrane affinity of nine β -adrenergic blocking
agents.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 277: 211-226, 1973
64. HESS, D.S., R.J. BACHE:
Transmural distribution of myocardial blood flow during systole
in the awake dog.
Circ. Res. 38: 5-15, 1975

65. HJALMARSON, Å, D. ELMFELDT, J. HERLITZ, S. HOLMBERG, I. MALEK, G. NYBERG, L. RYDEN, K. SWEDBERG, A. VEDIN, F. WAAGSTEIN, A. WALDENSTRÖM, J. WALDENSTRÖM, H. WEDEL, L. WILHELMSSEN, C. WILHELMSSON:

Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction
Lancet 8251: 823-827, 1981

66. HOOD, W.B.:

Experimental myocardial infarction. III. Recovery of left ventricular function in the healing phase: contribution of increased fiber shortening in noninfarcted myocardium.

Am Heart. J. 79: 531, 1970

67. JENNINGS, R.B., K.A. REIMER:

Wirkungen der Betablockade bei akuter Myokardischämie.

in GROSS, F. (Hrg.): Die Beeinflussung des Sympathicotonus in der Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten: S. 114-126

Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1980

68. JOHNSSON, G.:

Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by adrenaline and physical work.

Acta pharmacol. et toxicol. 36, suppl. V, 59-68

69. JOHNSSON, G., C.-G. REGARDH:

Clinical pharmacokinetics of β -adrenoceptor blocking drugs.

Clinical Pharmacokinetics 1: 233-263, 1976

70. KATZ, A.M.:

Effects of ischemia on the contractile processes of heart muscle.
Am. J. Cardiol. 32: 456-460, 1973

71. KELLEY, K.O., E.O. FEIGL:

Segmental alpha-receptor-mediated vasoconstriction in the
canine coronary circulation.
Circ. Res. 43: 908-917, 1978

72. KETTLER, D., U. BRAUN, L.A. COTT, H.W. HEISS, I. HENSEL,
J. MARTEL, K. PASCHEN, H.J. BRETSCHNEIDER:

Kombination von Piritramid und N_2O - ein neues Narkoseverfahren.
Teil I. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Zeitschrift für praktische Anästhesie und Wiederbelebung 6:
329-338, 1971

73. KLEIN, M.D., M.V. HERMAN, R. GORLIN:

A hemodynamic study of left ventricular aneurysm.
Circulation 35: 614-630, 1967

74. KLOCKE, F.J., G.A. KAISER, J. ROSS JR., E. BRAUNWALD:

An intrinsic adrenergic vasodilator mechanism in the coronary
vascular bed of the dog.
Circ. Res. 16: 376-382, 1965

75. KLONER, R.A., E. BRAUNWALD:

Observations on experimental myocardial ischemia
Cardiovasc. Res. 14: 371-395, 1980

76. KLONER, R.A., K.A. REIMER, R.B. JENNINGS:
Distribution of coronary collateral flow in acute myocardial
ischemic injury: effect of propranolol.
Cardiovasc. Res. 10: 81-90, 1976
77. KREULEN, T.H., A.A. BOVE, M.T. MC DONOUGH, M.J. SANDS, J.F. SPANN:
The evaluation of left ventricular function in man.
Circulation 51: 677-688, 1975
78. LANDS, A.M., A. ARNOLD, J.P. McAULIFF, F.P. LUDUENA, T.G. BROWN JR:
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic
amines.
Nature, 214: 597-598, 1967
79. LEFKOWITZ, R.J., C. MUKHERJEE, M. COVERSTONE, M.G. CARON:
Stereospecific (³H)(-)-alprenolol binding sites, beta-adrenergic
receptors and adenylate cyclase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 60: 703-709, 1974
80. LEKVEN, J:
Effect of practolol on left ventricular dimensions during coronary
occlusion.
Am. J. Cardiol. 36: 179-184, 1975
81. LeWINTER, M.M., J.S. KARLINER, R.A. O'ROURKE:
Effects of oral equiblocking doses of a cardioselective and
noncardioselective β -adrenergic blocking agent on left ventricular
function in the normal conscious dog.
Cardiovasc. Res. 12: 81-90, 1978

82. LeWINTER, M.M., R.S. KENT, J.M. KROENER, T.E. CAREW, J.W. COVELL:
Regional differences in myocardial performance in the left ventricle in the dog.
Circ. Res. 37: 191, 1975
83. LICHTLEN, P.R., H.-J. ENGEL, H. HUNDESHAGEN:
Regional myocardial blood flow in normal and poststenotic areas after nitroglycerin, betablockade (atenolol), coronary dilatation (dipyramidole) and calcium antagonism (nifedipine).
Herz 2: 81-86, 1977
84. LUDBROOK, P., J.S. KARLINER, W. KOSTUK, R.A. O'ROURKE:
Effects of intravenously administered propranolol on wall motion abnormalities.
Am. J. Cardiol. 31: 712-717, 1973
85. LYDTIN; H., G. LOHMÖLLER:
Beta-Rezeptorenblocker
Aesopus Verlag, Lugano, München, 1977
86. LYNCH, P., H. DARGIE, S. KRIKLER; D. KRIKLER:
Objective assessment of antianginal treatment: a double-blind comparison of propranolol, nifedipine, and their combination.
Brit. med. J. 281:184, 1980
87. MAGUIRE, M.E., E.M. ROSS, A.G. GILMAN:
 β -adrenergic receptor: Ligand binding properties and the interaction with adenylyl cyclase.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 8: 1-83, 1977

88. MANALAN, A.S., H.R. BESCH, A.M. WATANABE:

Characterization of (^3H)($\pm$)carazolol binding to β -adrenergic receptors.

Circ. Res. 49: 326-336, 1981

89. MARSHALL, R.J., J.R. PARRATT:

Comparative effects of propranolol and practolol in the early stages of experimental canine myocardial infarction.

Br. J. Pharmac. 57: 295-303, 1976

90. MAYER, S.E.:

Biochemical responses to beta-adrenergic receptor activation.
in: BRAUNWALD, E. (Hrg.): Beta-adrenergic blockade. A new era
in cardiovascular medicine, S. 25-37

Excerpta Medica/Elsevier 1978

91. MC RAVEN, D.R., A.L. MARK, F.M. ABBOUD, H.E. MAYER:

Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli.

J. Clin. Invest. 50: 773-778, 1971

92. MEISNER, H., K. MESSMER; S. HAGL:

Problems concerning calibration and applications of sine-wave
and square-wave gated electromagnetic flowmeters in acute and
chronic dog experiment.

In: New findings in electromagnetic blood flowmetry.

Universitetsforlaget Oslo 1968

93. MELBY, K., R.J. BACHE:
Effect of selective beta-adrenergic blockade and stimulation
on regional myocardial blood flow following acute coronary
artery occlusion in the awake dog.
Cardiovasc. Res. 14: 192-198, 1980
94. MINNEMAN, K.P., A. HEDBERG, P.B. MOLINOFF:
Comparison of beta-adrenergic receptor subtypes in mammalian tissues.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 211: 502-508, 1979
95. MIRSKY, I:
Basis terminology and formulae for left ventricular wall stress.
In: MIRSKY, I., GHISTA, G., SANDLER, H. (eds) Cardiac mechanics:
physiological, clinical and mathematical considerations.
New York, Wiley, 1974: 3-10
96. MOHRMAN, D.E., E.O. FEIGL:
Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic
vasodilation in the canine coronary circulation.
Circ. Res. 42: 79-86, 1978
97. MORAN, N.C., M.E. PERKINS:
Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro
analogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 124:223-237, 1958
98. MOSHER, P., J. ROSS JR., P.A. McFATE, R.F. SHAW:
Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism.
Circ. Res. 14: 250-259, 1964

99. MUELLER, H.S., AYRES, S.M., RELIGA, A., EVANS, R.G.:
Propranolol in the treatment of acute myocardial infarction
Effect on myocardial oxygenation and hemodynamics.
Circulation 49: 1078-1087, 1974
100. A MULTICENTRE INTERNATIONAL STUDY:
Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term
beta-adrenoreceptor blockade using practolol.
Br. Med. J. 1975 III: 735-40.
101. MURRAY, P.A., S.F. VATNER:
Alpha-adrenoceptor attenuation of the coronary vascular response
to severe exercise in the conscious dog.
Circ. Res. 45: 654-660, 1979
102. NAYLER, W.G., V. CARSON:
Effect of stellate ganglion stimulation on myocardial blood flow,
oxygen consumption, and cardiac efficiency during beta-adreno-
ceptor blockade.
Cardiovasc. Res. 7: 22-29, 1973
103. NAYLER, W.G., E. FASSOLD, C. YEPEZ:
Pharmacological protection of mitochondrial function in hypoxic
heart muscle: effect of verapamil, propranolol, and methylpredisone.
Cardiovasc. Res. 12: 152-161, 1978
104. NAYLER, W.G., A. GRAU, C. YEPEZ:
 β -adrenoceptor antagonists and the release of creatine phospho-
kinase from hypoxic heart muscle.
Cardiovasc. Res. 11: 344-352, 1977

105. NAYLER, W.G., C.E. YEPEZ, E. FASSOLD, R. FERRARI:
Prolonged protective effect of propranolol on hypoxic heart muscle.
Am. J. Cardiol. 42: 217-225, 1978
106. NEILL, W.A., J. OXENDINE, N. PHELPS, R.P. ANDERSON:
Subendocardial ischemia provoked by tachycardia in conscious dogs with coronary stenosis.
Am. J. Cardiol. 35: 30-36, 1975
107. NEILL, W.A., N.C. PHELPS, J.O. OXENDINE:
Effect of heart rate on coronary blood flow distribution in dogs.
Am. J. Cardiol. 32: 306-312, 1973
108. ØSTHOLM, I.:
Introduction.
Acta pharmacol. et toxicol. 36, suppl. V, 5-6, 1975
109. OPIE, L.H.:
Myocardial energy metabolism: the myocardium.
Adv. Cardiol. 12: 70-83, 1974
110. PALM, D.:
Adrenerge β -Rezeptoren und β -Rezeptorenblocker
In: HIERHOLZER, K. RIETBROCK, N. (Hrg.)
Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Therapie.
Herzglykoside, β -Rezeptorenblocker, Diuretika.
Straube, Erlangen, S. 119-143, 1977

111. PETER, T., M.K. HENG, B.N. SINGH, P. AMBLER, H. NISBET,
R. ELLIOT, R.M. NORRIS:
Failure of high doses of propranolol to reduce experimental
myocardial ischemic damage.
Circulation 57: 534-540, 1977
112. PITT, B., P. CRAVEN:
Effect of propranolol on regional myocardial blood flow in
acute ischaemia.
Cardiovasc. Res. 4: 176-179, 1970
113. PITT, B., E.C. ELLIOT, D.E. GREGG:
Adrenergic receptor activity in the coronary arteries of the
unanesthetized dog.
Circ. Res. 21: 75-84, 1967
114. POWELL, C.E., I.H. SLATER:
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog
of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 122: 480, 1958
115. PRICHARD, B.N.C.:
 β -adrenoceptor blocking drugs in angina pectoris.
In: AVERY, G.S.: Cardiovascular drugs, vol. 2: β -adrenoceptor
blocking drugs.
ADIS Press Australasia Pty Ltd, S. 85-118, 1977, New York, Amsterdam,
Tokyo, Madrid, Mexico, Sydney, Auckland, Hongkong

116. PRICHARD, B.N.C., C.J. DICKINSON, G.A.O. ALLEYNE, P. HURST,
I.D. HILL, M.L. ROSENHEIM, D.R. LAURENCE:
Effect of pronethalol in angina pectoris.
Br. Med. J. 2: 1226-1227, 1963
117. RASMUSSEN, M.M., K.A. REIMER, R.A. KLONER, R.B. JENNINGS:
Infarct size reduction by propranolol before and after coronary
ligation in dogs.
Circulation 56: 794-798, 1977
118. REIMER, K.A., M.M. RASMUSSEN, R.B. JENNINGS:
Reduction by propranolol of myocardial necrosis following
temporary coronary artery occlusion in dogs.
Circ. Res. 33: 353-363, 1973
119. REIMER, K.A., M.M. RASMUSSEN, R.B. JENNINGS:
On the nature of protection by propranolol against myocardial
necrosis after temporary coronary occlusion in dogs.
Am. J. Cardiol. 37: 520-527, 1976
120. REYNOLDS, R.D. W.E. BURMEISTER, R.J. GORCZYNSKI, D.D. DICKERSON,
M.P. MATHEWS, R.J. LEE:
Effects of propranolol on myocardial infarct size with and
without coronary artery reperfusion in the dog.
Cardiovas. Res. 15: 411-420, 1981
121. RUSHMER, R.F., D.L. FRANKLIN, R.M. ELLIS:
Left ventricular dimensions recorded by sonocardiometry.
Circ. Res. 4: 684, 1965

122. SCHAPER, W.:

Kann die Infarktgröße reduziert werden?

Herz/Kreisl. 11: 463-469, 1979

123. SHATNEY, C.H., D.J. MACCARTER, R.C. LILLEHEI:

Effects of allopurinol, propranolol and methylprednisolone on infarct size in experimental myocardial infarction.

Am. J. Cardiol. 37: 572-580, 1976

124. SHELL, W.E., B.E. SOBEL:

Deleterious effects of increased heart rate on infarct size in the conscious dog.

Am. J. Cardiol. 31: 474-479, 1973

125. SHURBROOKS, S.J., L.M. ZIR, R.E. DINSMORE, J.W. HARTHORNE:

Left ventricular wall motion response to intravenous propranolol.

Circulation 52:124-129, 1975

126. SONNENBLICK, E.H., J. ROSS JR., E. BRAUNWALD:

Oxygen consumption of the heart.

Am. J. Cardiol. 22: 328-336, 1968

127. STARKE, K., H. MAJEWSKI:

Role of presynaptic and postsynaptic adrenoceptors in cardiac function.

In: DELIUS, W., GERLACH, E., GROBECKER, H., KÜBLER, W. (Hrsg.): Catecholamines and the heart, S. 29-37

Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1981

128. STENBERG, J., H. WASIR, A. AMERY, R. SANNERSTEDT, L. WERKÖ:
Comparative hemodynamic studies in man of adrenergic β_1 -receptor blocking agents without (H 93/26 = metoprolol) or with (H 87/07) intrinsic sympathomimetic activity.
Acta Pharmacol. et toxicol. 36: 76-84, 1975
129. STULL, J.T., S.E. MAYER:
Biochemical mechanisms of adrenergic and cholinergic regulation of myocardial contractility.
In: BERNE, R.M., SPERELAKIS, N., GEIGER, S.R. (Hrg.):
Handbook of Physiology; section 2: The Cardiovascular System, volume 1: The Heart.
Bethesda, American Physiological Society, 1979, S. 741-774
130. SUTHERLAND, E.W., T.W. RALL:
Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles.
J. Biol. Chem. 332: 1077-1091, 1958
131. TAYLOR, S., U. THADANI:
Studies with metoprolol in angina pectoris.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 3:343, 1976
132. TENNANT, R., C.J. WIGGERS:
The effect of coronary occlusion on myocardial contraction.
Am. J. Physiol. 112: 351-361, 1935

133. THADANI, U., C. DAVIDSON, W. SINGLETON, S.H. TAYLOR:

Comparison of the immediate effects of five β -adrenoceptor blocking drugs with different ancillary properties in angina pectoris.

New Engl. J. Med. 300: 750-755, 1979

134. THE NORWEGIAN MULTICENTRE STUDY GROUP:

Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction.

New Engl. J. Med. 304: 801-807, 1981

135. THEROUX, P., D. FRANKLIN, J. ROSS JR, W.S. KEMPER:

Regional myocardial function during acute coronary occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog.

Circ. Res. 35: 896-908, 1974

136. THEROUX, P., J. ROSS JR, D. FRANKLIN, W.S. KEMPER, S. SASAYAMA:

Regional myocardial function in the conscious dog during acute coronary occlusion and responses to morphine, propranolol, nitroglycerin and lidocaine.

Circulation 53: 302-314, 1976

137. TOMOIKE, H., J. ROSS JR, D. FRANKLIN, B. CROZATIER, D. MC KOWN, W.S. KEMPER:

Improvement by propranolol of regional myocardial dysfunction and abnormal coronary flow pattern in conscious dogs with coronary narrowing.

Am. J. Cardiol. 41: 689-696, 1978

138. TURLAPATY, P.D.M.V., B.M. ALTURA:
Propranolol induces contractions of canine small and large coronary arteries.
Basic Res. Cardiol. 77: 68-81, 1982
139. VATNER, S.F., H. BAIG, T. MANDERS, H. OCHS, M. PAGANI:
Effects of propranolol on regional myocardial function, electrograms, and blood flow in conscious dogs with myocardial ischemia.
J. Clin. Invest. 60: 353-360, 1977
140. VATNER, S.F., T.H. HINTZE, P. MACHO:
Regulation of large coronary arteries by β -adrenergic mechanisms in the conscious dog.
Circ. Res. 51: 56-66, 1982
141. VATNER, S.F., C.B. HIGGINS, E. BRAUNWALD:
Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog.
Circ. Res. 34: 812-823, 1974
142. VAUGHAN WILLIAMS, E.M.:
Mode of action of beta-receptor antagonists on cardiac muscle.
Am. J. Cardiol. 18: 399: 1966
143. VAUGHAN WILLIAMS, E.M., E.E. BAGWELL, B.N. SINGH:
Cardiospecificity of β -receptor blockade.
Cardiovasc. Res. 7: 226-240, 1973

144. WALINSKI, P., W. SANTAMORE, L. WIENER, S.Y. CHO, A.N. BREST:
Effect of norepinephrine on coronary hemodynamics in coronary
stenotic canine model.
Am. Heart J. 99: 494-502, 1980
145. WARLTIER, D.C., G.J. GROSS, H.F. HARDMAN:
Effect of propranolol on regional myocardial blood flow and
oxygen consumption.
J. Pharm. Exp. Ther. 198: 435-443, 1976
146. WARLTIER, D.C., G.J. GROSS, G.J. JESMOK, H.L. BROOKS, H.F. HARDMAN:
Protection of ischemic myocardium: comparison of effects of
propranolol, bevantolol and n-dimethyl propranolol on infarct
size following coronary artery occlusion in anesthetized dogs.
Cardiology 66: 133-146, 1980
147. WARREN, S.G., D.L. BREWER, E.S. ORGAIN:
Long-term propranolol therapy for angina pectoris.
Am. J. Cardiol. 37:420-426, 1976
148. WATANABE, A.M., L.R. JONES, A.S. MANALAN, H.R. BESCH JR.:
Cardiac autonomic receptors - Recent concepts from radiolabeled
ligand-binding studies.
Circ. Res. 50: 161-174, 1982
149. WILHELMSSON, C., J.A. VEDIN, L. WILHELMSSEN, G. TIBBLIN, L. WERKÖ:
Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment
with alprenolol.
Lancet 2 (1974): 1157-1160

150. WILLIAMS, L.T., R.J. LEFKOWITZ:
Alpha adrenergic receptor identification by (³H) dihydroergo-
cryptine binding.
Science 192: 791-793, 1976
151. WILLIAMS, S.R., R.J. LEFKOWITZ:
Alpha-adrenergic receptor in rat myocardium.
Circ. Res. 43: 721-727, 1978
152. WINBURY, M.M., B.B. HOWE:
Stenosis: regional myocardial ischemia and reserve.
in: WINBURY, M.M., ABIKO, Y. (Hrg.):
Ischemic myocardium and antianginal drugs, S. 55-76
Raven Press, New York, 1979
153. WOLFSON, W., R. GORLIN:
Cardiovascular pharmacology of propranolol in man
Circulation 40: 501-511, 1969
154. "WORLD HEALTH STATISTICS ANNUAL, 1967", vol. 1
"VITAL STATISTICS AND CAUSES OF DEATH"
World Health Organization, Geneva, 1970
155. YAMAGUCHI, N., J. DE CHAMPLAIN, R.A. NADEAU:
Regulation of norepinephrine release from cardiac sympathetic
fibers in the dog by presynaptic alpha- and beta-receptors.
Circ. Res.: 41: 108-117, 1977

156. YOUNG, D.F., N.R. CHOLVIN, R.L. KIRKEEIDE, A.C. ROTH:
Hemodynamics of arterial stenoses at elevated flow rates.
Circ. Res. 41: 99-107, 1977
157. ZUBERBUHLER, R.C., D.F. BOHR:
Responses of coronary smooth muscle to catecholamines.
Circ. Res. 16: 431-440, 1965

10.

LEBENS LAUF

WILLIBALD MAIER

Eltern: Notar Dr. Willibald Maier
 Mechthild Maier, geb. Greubel

Geboren: 13. Juli 1956 in Straubing

Grundschule: Volksschule Mitterfels 1962-1963
 Luitpoldschule Amberg 1963-1966

Gymnasium: Erasmus-Gymnasium Amberg 1966-1975

Abitur: Juni 1975

Medizinstudium: Ludwig-Maximilians-Universität München
 Oktober 1975 - Oktober 1982

Praktisches Jahr: Oktober 1981 - Oktober 1982
 1. Tertial: Medizinische Klinik Innenstadt der
 Universität München (Dir.: Prof. Dr. E. Buchborn)
 2. Tertial: Chirurgische Klinik Großhadern der
 Universität München (Dir.: Prof. Dr. G. Heberer)
 Herzchirurgische Klinik Großhadern der
 Universität München (Dir.: Prof. Dr. W. Kliner)
 3. Tertial: Radiologische Klinik Großhadern der
 Universität München (Dir.: Prof. Dr. J. Lissner)

Ärztliche Prüfung: 18. Oktober 1982

Approbation: 5. November 1982

Seit dem 3. Januar 1983 leiste ich als Stabsarzt und Truppenarzt meinen
Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Die hier vorgelegten Untersuchungen wurden in der Experimentellen Abteilung (Leiter PD Dr. N. Mendler) der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. F. Sebening) des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt. Sie waren in dieser Form nur möglich auf der Grundlage einer fruchtbaren Zusammenarbeit innerhalb der für dieses Projekt gebildeten Arbeitsgruppe und des stetigen Erfahrungsaustausches mit klinisch und experimentell an der gegebenen Fragestellung Interessierten. An dieser Stelle möchte ich daher allen, die -wie auch immer- zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. S. Hagl für die Vergabe des Themas und die Erstellung des Votums. Seine in allen Phasen dieses Projekts gegenwärtige, von tief fundierter fachlicher und persönlicher Kompetenz getragene Hilfe und sein Rat auch bei der Erstellung des Manuskripts hatten am Zustandekommen der Arbeit entscheidenden Anteil.

Herrn Prof. Dr. F. Sebening möchte ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen und die wirksame Unterstützung des Projekts danken.

Herr Dipl. Ing. W. Heimisch stellte die technische Durchführbarkeit eines jeden Versuchs sicher und war mit vorbildlichem Engagement und großem fachlichen Wissen an allen Überlegungen und Entscheidungen beteiligt.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. vet. K. Gebhard, Frau C. Schülgen, Frau A. Bernhard-Abt und Frau E. Frankl für ihre qualifizierte praktische und technische Mitarbeit, und bei Frau F. Schreiner für ihre Geduld beim Schreiben des Manuskripts.

